



FACULTAD DE MEDICINA

## TESIS DOCTORAL

INMUNOTERAPIA SUBCUTÁNEA MEDIANTE EL USO DE UNA  
BOMBA DE INFUSIÓN EN PACIENTES ALÉRGICOS:  
SEGURIDAD Y EFICACIA EN PACIENTES ALÉRGICOS A  
ANIMALES

SILVIA ANTONIETA URIARTE OBANDO  
DIRECTOR DE TESIS: DR JOAQUÍN SASTRE DOMÍNGUEZ

MADRID 2017

*A mi papá y a mi mamá, que han hecho sea quien soy.  
A papá Augusto y a mamá Meche, ejemplos a seguir.*

*Este trabajo ha sido realizado en el servicio de Alergología del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, bajo la dirección del Dr Joaquín Sastre Domínguez.*

## ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	11
1. Inmunoterapia específica con alérgenos.....	12
1.1. Concepto.....	12
1.2. Indicaciones y contraindicaciones.....	12
1.3. Extracto alérgénico.....	13
1.4. Vías de administración.....	15
1.5. Fases de la inmunoterapia específica subcutánea.....	15
1.6. Seguridad de la inmunoterapia específica subcutánea.....	17
1.7. Seguridad de la inmunoterapia específica subcutánea con extracto de gato, perro o caballo.....	20
2. Bomba de infusión.....	23
3. Diagnóstico molecular.....	26
3.1. Concepto.....	26
3.2. Alérgenos recombinantes de animales.....	27
3.2.1. Alérgenos de gato.....	29
3.2.2. Alérgenos de perro.....	30
3.3. Diagnóstico molecular de alérgenos de animales: relevancia clínica...32	
3.4. Diagnóstico molecular y perfil de seguridad de la inmunoterapia subcutánea con extracto de gato, perro o caballo.....	35
4. Eficacia de la inmunoterapia subcutánea con extracto de gato o perro.....	36
5. Valoración de la eficacia clínica de la inmunoterapia subcutánea.....	41
5.1. Pruebas de función pulmonar.....	41
5.1.1. Espirometría.....	41
5.1.2. Test de broncodilatación.....	42
5.1.3. Fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO).....	43
5.2. Cuestionarios clínicos.....	44
5.2.1. ESPRINT-15.....	44

5.2.2.	AQLQ.....	45
5.2.3.	ACT.....	45
5.2.4.	Escala visual analógica.....	46
5.2.5.	Puntuación de síntomas.....	46
5.2.6.	Uso de medicación.....	47
<b>OBJETIVOS.....</b>		<b>48</b>
1.	Principales.....	49
2.	Secundarios.....	49
<b>HIPÓTESIS.....</b>		<b>50</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>		<b>51</b>
1.	Diseño del estudio.....	52
2.	Población de estudio.....	52
2.1.	Criterios de inclusión.....	52
2.2.	Criterios de exclusión .....	53
3.	Aspectos éticos.....	53
3.1.	Consentimiento informado.....,.....	53
3.2.	Confidencialidad de los datos.....,.....	53
3.3.	Aprobación del comité ético de investigación clínica.....	54
4.	Logística del estudio.....	54
5.	Productos de inmunoterapia subcutánea.....	55
6.	Bomba de infusión.....	55
6.1.	Generalidades.....	55
6.2.	Técnica de infusión.....	56
7.	Esquema de inmunoterapia subcutánea en pauta rush.....	58
8.	Monitorización de reacciones adversas a la inmunoterapia subcutánea....	59
9.	Diagnóstico molecular de alérgenos de gato, perro o caballo .....	60
10.	Diagnóstico molecular y perfil de seguridad de la inmunoterapia subcutánea Alutard con extracto de gato, perro o caballo.....	60
11.	Eficacia clínica de la inmunoterapia específica Alutard con extracto de gato	

o perro.....	61
11.1. Pruebas de función pulmonar.....	61
11.1.1. Espirometría.....	61
11.1.2. Test de broncodilatación.....	62
11.1.3. FeNO.....	63
11.2. Cuestionarios clínicos.....	63
11.2.1. ESPRINT-15.....	63
11.2.2. AQLQ.....	64
11.2.3. ACT.....	65
11.2.4. EVA.....	65
11.2.5. Puntuación de síntomas.....	65
11.2.6. Uso de medicación.....	66
11.2.7. Otras preguntas.....	67
12. Respuesta a la inmunoterapia subcutánea Alutard con extracto de gato o perro.....	67
13. Respuesta a la inmunoterapia subcutánea Alutard con extracto de gato o perro y el perfil molecular.....	67
14. NUEVA EXPERIENCIA: Pauta ultrarush en bomba de infusión.....	68
15. Análisis estadístico.....	70
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>72</b>
<b>RESULTADOS GENERALES.....</b>	<b>73</b>
1. Datos demográficos.....	73
1.1. Sexo.....	73
1.2. Edad.....	73
2. Datos clínicos.....	74
3. Perfil de sensibilización .....	75
4. Datos generales de la inmunoterapia subcutánea .....	76
4.1. Según producto de inmunoterapia subcutánea.....	76
4.2. Según alérgeno.....	76

4.3. Según producto de inmunoterapia subcutánea y alérgeno.....	76
5. Dosis de inmunoterapia subcutánea.....	77
5.1. Según uso o no de bomba de infusión y producto de inmunoterapia subcutánea.....	77
5.2. Según uso o no de bomba de infusión y alérgeno.....	77
5.3. Según uso o no de bomba de infusión, producto de inmunoterapia subcutánea y alérgeno.....	77
6. Seguridad de la inmunoterapia subcutánea en pauta rush.....	79
6.1. Reacciones adversas por paciente.....	79
6.2. Reacciones adversas por dosis.....	80
6.3. Descripción de las reacciones adversas a la inmunoterapia específica.....	81
6.4. Reacciones Locales.....	83
6.4.1. Características.....	83
6.4.2. Tiempo de inicio.....	83
6.4.3. Intensidad.....	84
6.4.4. Tiempo de duración .....	84
6.4.5. Tratamiento.....	84
6.5. Reacciones sistémicas.....	84
6.5.1. Características.....	84
6.5.2. Tiempo de inicio.....	86
6.5.3. Intensidad.....	86
6.5.4. Tiempo de duración .....	86
6.5.5. Tratamiento.....	87
6.6. Factores de riesgo asociados al desarrollo de una reacción adversa a la inmunoterapia específica.....	87
<b>RESULTADOS EN PACIENTES ALÉRGICOS A ANIMALES.....</b>	<b>88</b>
7. Diagnóstico molecular.....	88
7.1. Descripción del perfil molecular a alérgenos de gato, perro, caballo....	88

7.2. Diagnóstico molecular y perfil de seguridad de la inmunoterapia	
subcutánea Alutard con extracto de gato, perro o caballo.....	93
7.2.1. Según el número de alérgenos sensibilizados.....	93
7.2.2. Según la cuantificación de Ig E.....	95
8. Eficacia de la inmunoterapia subcutánea Alutard con extracto de gato o	
perro.....	98
8.1. Pruebas de función pulmonar.....	99
8.1.1. Espirometría.....	99
8.1.1.1. Capacidad Vital Forzada.....	101
8.1.1.1.1. Por litros .....	101
8.1.1.1.2. Por porcentaje .....	102
8.1.1.2. Volumen espiratorio máximo al primer segundo.....	102
8.1.1.2.1. En litros .....	102
8.1.1.2.2. En porcentaje .....	102
8.1.1.3. Cociente VEMS/ CVF.....	102
8.1.2. Test de broncodilatación .....	103
8.1.3. FeNO.....	104
8.2. Cuestionarios clínicos.....	107
8.2.1. ESPRINT-15.....	107
8.2.2. AQLQ.....	110
8.2.3. ACT.....	112
8.2.4. Escala visual analógica .....	114
8.2.5. Puntuación de síntomas.....	115
8.2.6. Uso de medicación.....	117
8.2.7. Otras preguntas.....	119
8.2.7.1. Dosis de inmunoterapia subcutánea asociada a la mejoría	
clínica subjetiva por el paciente.....	119
8.2.7.2. Contacto con animales domésticos.....	120



8.3. Respuesta a la inmunoterapia subcutánea Alutard con extracto de gato o perro.....	120
8.3.1. Respuesta a la inmunoterapia subcutánea Alutard con extracto de gato o perro y perfil de seguridad.....	121
8.3.2. Respuesta a la inmunoterapia subcutánea Alutard con extracto de gato o perro y perfil molecular.....	121
8.3.3. Respuesta a la inmunoterapia subcutánea Alutard con extracto de gato o perro y FeNO.....	121
8.3.4. Respuesta a la inmunoterapia subcutánea Alutard con extracto de gato o perro y contacto directo a gato o perro.....	122
8.3.5. Respuesta a la inmunoterapia subcutánea Alutard con extracto de gato o perro y edad.....	122
8.3.6. Respuesta a la inmunoterapia subcutánea Alutard con extracto de gato o perro y sexo.....	122
9. Diferencias de eficacia clínica de la inmunoterapia subcutánea Alutard según extracto de gato o perro.....	123
10. NUEVA EXPERIENCIA: Seguridad de la inmunoterapia subcutánea Alutard con extracto de gato o perro, en pauta ultrarush y administrada en bomba de infusión.....	127
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>130</b>
1. Datos de la población: demográficos y clínicos.....	133
2. Inmunoterapia subcutánea en pauta rush administrada mediante bomba de infusión.....	135
3. Seguridad de la inmunoterapia subcutánea en pauta rush administrada mediante bomba de infusión.....	136
4. Seguridad de la inmunoterapia subcutánea en pauta rush administrada mediante bomba de infusión, con extractos de gato, perro o caballo.....	138
5. Diagnóstico molecular en pacientes alérgicos a gato, perro, caballo.....	141

5.1. Diagnóstico molecular y perfil de seguridad de la inmunoterapia subcutánea con extracto de gato, perro y caballo.....	145
6. Eficacia clínica de la inmunoterapia subcutánea Alutard con extracto de gato y perro.....	146
6.1. Respuesta a la inmunoterapia subcutánea Alutard con extracto de gato o perro.....	151
6.2. Diferencias de la eficacia clínica de la inmunoterapia subcutánea Alutard entre extracto de gato o perro.....	152
7. Nueva experiencia: Seguridad de la inmunoterapia subcutánea en pauta ultrarush administrada mediante bomba de infusión, con extractos de gato o perro, con o sin premedicación.....	153
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>155</b>
<b>REFERENCIAS.....</b>	<b>157</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>178</b>
ANEXO 1A: Hoja informativa para el paciente.....	179
ANEXO 1B: Consentimiento Informado para el paciente.....	183
ANEXO 1C: Consentimiento Informado para el tutor o familiar del paciente..	184
ANEXO 2: Cuantificación de Ig E Específica .....	186
ANEXO 3: Cuestionario ESPRINT-15.....	187
ANEXO 4: Cuestionario AQLQ.....	188
ANEXO 5: Cuestionario ACT.....	190
ANEXO 6: Escala Visual Analógica.....	191
ANEXO 7: Cartilla diaria de síntomas .....	192
ANEXO 8: Uso de medicación.....	193

# ***INTRODUCCIÓN***

# INTRODUCCIÓN

## 1. Inmunoterapia específica con alérgenos

### 1.1 Concepto

La inmunoterapia específica (ITE) con alérgenos es un tratamiento inmunomodulador y etiológico, capaz de modificar el curso natural de las enfermedades alérgicas mediadas por Ig E, tales como la rinitis y/o el asma alérgica o la alergia a veneno de himenópteros al mejorar la calidad de vida, disminuir la intensidad de síntomas o incluso hacerlos desaparecer, y disminuir el consumo de medicación en los pacientes alérgicos<sup>1-7</sup>.

El mecanismo de acción de la ITE implica efectos humorales y celulares en la disminución de la inflamación alérgica, mediante la modulación de la respuesta anticuerpo alérgeno específica, disminución en el reclutamiento y activación de células proinflamatorias, así como cambios en el patrón de respuesta de células T alérgeno- específicas a favor de células Th1 y T reguladoras<sup>8</sup>.

Por otra parte, su efecto a largo plazo después de suspender su administración es único dentro de los tratamientos que disponemos. Ha demostrado también en algunos estudios el efecto preventivo con respecto a la aparición de nuevas sensibilizaciones y al desarrollo de asma en pacientes con rinitis alérgica<sup>9-14</sup>.

### 1.2 Indicaciones y contraindicaciones

Actualmente, la indicación terapéutica de ITE en rinitis y asma alérgica, está respaldada por diferentes guías de rinitis y asma<sup>14-18</sup>.

La ITE está indicada tanto en niños como en adultos, con síntomas de rinitis/ conjuntivitis o asma alérgica mediada por Ig E, en quienes sus síntomas no son adecuadamente controlados por la medicación o existen efectos adversos

indeseables a la medicación o necesidad de reducir el uso de medicación a largo plazo, además en pacientes en los que las medidas de evitación de exposición con el alérgeno son difíciles de conseguir<sup>18</sup>. Otra indicación de la ITE es la alergia a algunos venenos de himenópteros mediada por Ig E<sup>19,20</sup>.

En los últimos años, está en debate nuevas indicaciones a la ITE como dermatitis atópica en pacientes sensibilizados a aeroalérgenos<sup>21</sup>.

Las contraindicaciones absolutas de la ITE son: asma no controlada, neoplasia maligna activa, SIDA, edad menor de 2 años e inicio de la ITE durante el embarazo. Y las contraindicaciones relativas son: asma parcialmente controlada, uso de  $\beta$  bloqueantes, enfermedades cardiovasculares, infección por VIH, inmunodeficiencias, enfermedades mentales y psiquiátricas y el uso de medicación inmunosupresora<sup>22</sup>.

### **1.3 Extracto alérgénico**

Una de las necesidades de la ITE, es el uso de un buen extracto alérgénico, que suele ser una solución extraída de una fuente alérgénica (por ejemplo: cultivo de ácaros, polen, caspa/ orina/ saliva de animales, himenópteros), que es sometida posteriormente a purificación, estandarización y modificaciones físico-químicas en algunos casos.

La purificación de un extracto alérgénico, tiene como objetivo eliminar del extracto crudo el material no antigénico potencialmente irritante, y por tanto, no relevante para el tratamiento (por ejemplo: sales, pigmentos, compuestos de bajo peso molecular). Para el proceso de purificación pueden ser utilizadas diversas técnicas como la diálisis, la filtración en gel o cromatografía de intercambio iónico.

La estandarización del extracto alérgico, tiene como objetivo garantizar la actividad alérgica total constante conocida como potencia biológica en todos los lotes de producción. Este proceso requiere la comprobación de que las principales proteínas alérgicas están presentes mediante técnicas *in vitro* y/o medición de los alérgenos mayores y posteriormente comprobar la capacidad de inhibición de cada lote de unir Ig E en un “pool” de sueros de pacientes alérgicos.

Posteriormente, los extractos alérgicos pueden ser sometidos a modificaciones físicas, mediante adsorción o inclusión a un adyuvante. La función de los adyuvantes es aumentar la inmunogenicidad del extracto alérgico, ya sea aumentando la captura del alérgeno por parte de las células presentadoras de antígeno, como el hidróxido de aluminio, fosfato cálcico, liposomas, o activando el sistema inmune innato mediante el uso de patógenos, como los derivados bacterianos sintéticos (MPL, ISS-ODN (CpG))<sup>23</sup>. Las modificaciones físicas permiten aumentar la estabilidad y prolongar el intervalo de administración del extracto alérgico, permitiendo una liberación gradual del alérgeno.

Las modificaciones químicas de los extractos alérgicos, obtienen un extracto alérgico polimerizado, con objeto de “esconder” los epítomos B y la fijación de la Ig E y así disminuir los efectos adversos y mantener su capacidad inmunomoduladora al mantener intacto los epítomos T. Se suele usar para la modificación química la polimerización con glutaraldehído o formaldehído.

Por tanto, existen varios tipos de extractos alérgicos:

- Acuosa: extractos acuosos unidos a adyuvantes o sometidos a modificaciones físicas.
- Alérgoides: extractos sometidos a modificaciones químicas o físico-químicas.

En un futuro puede que se dispongan de extractos con una o varias proteínas recombinantes o incluso sólo con un conjunto de péptidos inmunoreguladores.

#### **1.4 Vías de administración**

Las formas de administración de la ITE es por vía subcutánea y sublingual, ambas han demostrado eficacia clínica en múltiples estudios<sup>24,25</sup>. Otras vías que se han venido estudiando para la administración de la ITE, son la vía oral<sup>26</sup>, epicutánea<sup>27</sup>, nasal<sup>28</sup> y recientemente la vía intralinfática<sup>29</sup>. En adelante, al referirnos a ITE será a inmunoterapia específica subcutánea (ITSC).

La aplicación de la ITSC consiste en inyectar la aguja con el bisel hacia arriba (inyección portando extracto alergénico de la ITSC) formando un ángulo de 45° con la piel en el tercio medio de la cara posterior del brazo, e ir inyectando de forma lenta el extracto.

La aplicación de la ITSC requiere de personal sanitario capacitado para su administración, monitorización de posibles efectos adversos y su tratamiento. La fase de inicio de la ITSC obligatoriamente tiene que estar supervisada por un alergólogo, pues es donde se producen con mas frecuencia los efectos adversos, mientras que la fase de mantenimiento puede ser pautaada en el centro de salud. En todas las dosis de ITSC, el paciente debe permanecer en observación durante al menos 30 minutos ante posibles reacciones adversas<sup>2,3,18</sup>.

#### **1.5 Fases de la inmunoterapia específica subcutánea**

La ITSC se desarrolla en 2 fases, la fase de inicio y la fase de mantenimiento. La fase de inicio de la ITSC consiste en la administración del extracto alergénico en dosis progresivamente crecientes durante días o semanas, hasta alcanzar la dosis de mantenimiento (pautaada por cada casa comercial de la ITSC), la cual

será una dosis repetida mensualmente por un intervalo de 3 a 5 años. A esto último, se le llama fase de mantenimiento<sup>3</sup>.

La fase de inicio de la ITSC puede ser aplicada en pauta normal (convencional) o en pautas rápidas (rush, cluster). La diferencia de estas pautas, se marca en el tiempo necesario (dosis necesarias y visitas hospitalarias necesarias) que requiere el paciente para llegar a la dosis de mantenimiento mensual.

La pauta normal o convencional de ITSC consiste en la administración progresiva de dosis semanales, requiriendo de 12 a 16 semanas para lograr la dosis de mantenimiento.

La pauta rápida de ITSC puede conseguir alcanzar la dosis de mantenimiento en 2 a 4 semanas (pauta cluster) o en 1 a 3 días (pauta rush). La pauta cluster consiste en la aplicación de varias dosis crecientes en el mismo día, con intervalos de 30 minutos, que se repetirá semanalmente durante 2- 4 semanas. Mientras que la pauta rush, consiste en la administración de dosis crecientes con intervalos de 30 minutos en un solo día o en varios consecutivos<sup>3</sup>.

Tanto la pauta cluster como la pauta rush, ofrecen la reducción del número de dosis requeridas para llegar a la dosis de mantenimiento, por ende ahorra numerosas visitas hospitalarias por parte del paciente, y beneficia con una eficacia clínica mas rápida, además de mejorar el cumplimiento terapéutico por parte del paciente<sup>30,31</sup>. Al mismo tiempo, tiene como desventaja, la asociación con una mayor tasa de reacciones sistémicas a la inmunoterapia<sup>32</sup>.

El uso de ITSC con extractos polimerizados (alergoides) ofrece una alergenidad reducida consiguiendo un menor riesgo de reacciones sistémicas a la ITSC y permitiendo la administración de altas dosis. Además, mantienen la



inmunogenicidad, que ha sido demostrada por diferentes estudios de eficacia clínica<sup>1,3,4</sup>. Por tanto, los extractos polimerizados son seguros y permiten un número menor de inyecciones en un periodo corto de tiempo<sup>1,3,4,30,32</sup>.

### **1.6 Seguridad de la inmunoterapia específica subcutánea.**

La ITSC es considerada segura, aunque no está exenta de reacciones adversas (RAs). Siendo las pautas rápidas de ITSC, tanto rush como cluster, las que asocian una mayor incidencia de reacciones adversas en comparación a las pautas convencionales<sup>33-43</sup>. También se ha descrito algunas reacciones fatales <sup>45-47</sup>.

Las causas o errores reportados en los inicios de la ITSC fueron: error en la dosis administrada, uso de nuevos viales correspondientes a otro lote de fabricación, administración de ITSC durante reagudización asmática, tratamiento con  $\beta$  bloqueantes, administración en domicilio asociado a la falta de medicación para tratar una reacción adversa (RA).

Las RAs pueden ser clasificadas como reacción local (RL) o reacción sistémica (RS), y a su vez, según el tiempo de instauración, se clasifican como reacción inmediata (en los primeros 30 minutos de la dosis de ITSC) o reacción tardía (posterior a los primeros 30 minutos de la dosis de ITSC)<sup>3,14,32</sup>. Las reacciones adversas a la ITSC suelen ser leves y ceder rápidamente con el tratamiento, siempre y cuando la ITSC esté bien indicada, administrada y supervisada por personal sanitario capacitado.

Las RLs se manifiestan en la zona de aplicación de la dosis de ITSC. Los síntomas habituales de las RLs son eritema, induración, calor, dolor y prurito en la zona del brazo, que podría extenderse a codo o muñeca incluso, según la severidad de la RL (leve, moderada o severa). Por lo general, esta sintomatología suele ser esperable y no requiere tratamiento, salvo ocasionalmente la aplicación de hielo local o la administración de un

antihistamínico oral. El tiempo en que ceda una RL varía de 1 a 7 días. Con cierta frecuencia pueden aparecer nódulos subcutáneos en la zona de la inyección, por lo general cuando se usan extractos alérgicos con hidróxido de aluminio, los cuales suelen desaparecer después de un tiempo.

La frecuencia de reacciones locales (RLs) reportadas en pautas convencionales oscila de 11,4 a 53% por paciente<sup>35,36</sup>, y del 1,4 al 4.7% por dosis<sup>36,48</sup>. En las pautas rápidas, esta frecuencia va del 0.28 al 54.2% por paciente<sup>34-37,41-43</sup> y del 0.14 al 4.3% por dosis<sup>34,36-38,41,43</sup>.

La percepción de una RL por parte de los pacientes suele ser poco molesta; esto se constató en un estudio con 249 pacientes, en los que el 71% padeció una RL a la ITSC<sup>49</sup>. La extensión de estas RLs fue menor del tamaño de la palma de la mano en el 85% de los pacientes, además que al 82% de éstos pacientes, la RL no le pareció molesta.

Las reacciones sistémicas (RSs) son reacciones adversas que se manifiestan en diferentes órganos, distantes de la zona de aplicación de la ITSC. La sintomatología puede ser: rinitis, conjuntivitis, asma, urticaria, angioedema, incluso progresar a shock anafiláctico. Dependiendo del órgano implicado, inicio, intensidad y severidad de la reacción, corresponde la siguiente clasificación de las RSs<sup>2</sup>:

- Grado 0: No síntomas o síntomas inespecíficos.
- Grado I (Leve): urticaria localizada, rinitis, asma leve (caída del PEF <20% del basal).
- Grado II (Moderada): inicio lento (>15 minutos) de urticaria generalizada y/o asma moderada (caída del PEF <40% del basal).
- Grado III (Severo): inicio rápido (<15 minutos) de urticaria generalizada, angioedema o asma severa (caída del PEF >40% del basal).

- Grado IV (Shock anafiláctico): inicio inmediato de prurito, eritema, urticaria generalizada, estridor (angioedema), asma inmediata, hipotensión.

La prevalencia de una RS asociada a la ITSC en pauta convencional, oscila entre el 2.12 y el 20.8% por paciente<sup>50,51</sup>, como del 0.06 al 4.6% por dosis<sup>35,48,50</sup>, mientras que en pautas rápidas oscila del 0.19 al 29.6% por paciente<sup>33,34,36-38,41-43,51</sup> y de 0.09 al 17.8% por dosis<sup>33-35,37,38,41,43</sup>.

Diferentes factores de riesgo están asociados al desarrollo de una RS, los últimos datos publicados avalan que éstos son:

- Dependientes de las características del paciente: exacerbación asmática o propio diagnóstico de asma<sup>3,5,45,47,52-55</sup>, polisensibilización a pólenes<sup>52,56,57</sup>.
- Dependiente de la propia ITSC: tipo de extracto alergénico (extractos naturales o nativos)<sup>3,52,56</sup>, aplicación de nuevos viales asociado a dosis erróneas o nuevo lote de fabricación<sup>3</sup>, fase de la inmunoterapia (la gran mayoría de RSs se dan en la fase de inicio)<sup>3,50,52</sup>, tipo de inicio de la ITSC (mayor asociación de RSs con pautas rápidas, sobre todo pauta cluster)<sup>3,30,44,50,52,57</sup>.

La instauración de una RS, por lo general suele desarrollarse en los primeros 30 minutos de la aplicación de la ITSC<sup>2,3,7,47,50,52,54,57</sup>, aunque no se puede despreciar el porcentaje de RSs tardías<sup>2,3,7,44,50</sup>, por lo que se debe instruir a los pacientes para el reconocimiento y tratamiento de una RS tardía en las siguientes 24 horas. La intensidad de la mayoría de RSs suele ser leve<sup>42,57</sup>, tanto las inmediatas como las tardías, siendo controladas en poco tiempo.

La prescripción de un extracto alergénico de calidad en el paciente indicado, aplicado y supervisado por personal sanitario capacitado favorece un buen perfil de seguridad a la ITSC. Ante el desarrollo de una RS, tiene gran importancia la

fase temprana de identificación y disponer de los medios necesarios para el tratamiento de una RS. El paciente siempre deberá permanecer un mínimo tiempo de observación de 30 minutos, tanto en el medio hospitalario como en el centro de salud de atención primaria<sup>58</sup>.

Finalmente, se ha observado que el desarrollo de una RL no es predictiva de una futura RS en la ITSC, además que ante una RL no es necesario un ajuste de dosis (reducción) en la próxima dosis de ITSC<sup>48,59,60</sup>.

En los párrafos previos se ha venido hablando sobre la seguridad de la ITSC en general (aeroalérgenos y veneno de himenópteros), en el siguiente apartado hablaremos específicamente de la seguridad de la ITSC con extracto de animales.

### **1.7 Seguridad de la inmunoterapia específica subcutánea con extracto de gato, perro o caballo**

La ITSC con extracto de gato y perro se considera segura según se describe en diferentes estudios doble ciego controlados con placebo<sup>61-68</sup>. Algunos de estos estudios, brindan datos mixtos, es decir, son estudios conjuntos y realizados en pacientes a los que se les aplica extracto de gato o extracto de perro.

La ITSC con extracto de perro se ha asociado a un menor número de RAs en comparación con la ITSC con extracto de gato<sup>64-69</sup>, posiblemente asociado a una menor eficacia clínica. Existen pocos estudios que hayan analizado por separado el perfil de seguridad a la ITSC con extracto de perro<sup>68</sup> o caballo<sup>70,71</sup>, y algunos con gato<sup>64-67,69</sup>.

La frecuencia de RSs en estudios con extracto de gato en pauta convencional, oscila de 0.4 a 1.8% por dosis y 1.5 a 7.7% por dosis<sup>64-66</sup>. La premedicación con

loratadina de una pauta cluster, a diferentes concentraciones de alérgeno de gato y placebo, reportó la inexistencia de RSs, y sólo 1 RL en todo su estudio con extracto de gato<sup>67</sup>.

El perfil de seguridad de la ITSC con extracto de gato, perro o caballo, ha sido reportado como bueno en general <sup>61-63,69-71</sup>.

Un estudio previo a éste (más adelante será detallado) utilizando una bomba de infusión en pauta rush, con extracto de gato, perro o caballo, encontró una frecuencia de RSs de 3.8% por dosis como 14.3% por paciente, y RLs de 5.7% por dosis y 14.3% por paciente<sup>72</sup>.

En la Tabla 1 se describen los datos publicados en diferentes estudios de seguridad de la ITSC con extracto de gato, perro o caballo.

Estudio	Clínica	Pacientes (Número, Grupo)	Reacción sistémica (por dosis)	Reacción local (por dosis)	Alérgeno Producto de ITSC	Pauta de inicio	Concentración de alérgeno (µg/ml)
<b>Valovirta E</b> 1984	Asma	27 (15 activo, 12 placebo) Niños	0%	Escasas y leves	Perro Extracto adsorbido en aluminio.	Conven cional	Desconocida
<b>Lilja G</b> 1989	Asma	35 (20 activo, 15 placebo) Niños y adultos	Niños: 7.7% Adultos: 4%	Niños: 0.7% (pauta rush) Adultos: 0.5% (pauta convenci onal y manteni miento)	Gato y perro Inicio Aquagen (Alk) (niños) Alutard (Alk) (adultos) Mantenimien to Alutard (Alk)	Rush (niños) Conven cional (adultos )	4.3 µg Fel d 1 48.8 µg Fel d 2 76 µg Can f 3
<b>Bertelsen A</b> 1989	Asma	27 (14 activo, 13 placebo) Niños	35.7% de pacientes	21.4% de pacientes	Gato y perro Alutard (Alk)	Conven cional	Desconocida
<b>Haugaard L</b> 1992	Asma	24 (15 activo, 9 placebo) Adultos	16.7% (inicio)	Escasas	Gato y perro Inicio Pharmalgen (Alk)	Cluster	Desconocida

			8.3% (mantenimiento)		Mantenimiento Alutard (Alk)		
<b>Van Metre TE Jr</b> 1988	Asma	22 (11 activo, 11 placebo) Adultos	0.6%	7.7% de las dosis	Gato Extracto Alk	Conven cional	13.8 µg Fel d 1
<b>Bucur J</b> 1989	Asma	17 Adultos	Buena tolerancia	Buena tolerancia	Gato y perro Desconocido	Desconocida	Desconocida
<b>Alvarez-Cuesta E</b> 1994	Rino-conjuntivitis y asma	28 (14 activo, 14 placebo) Adultos	0.41%	1.5% 0.14% inmediata, 1.36% tardía	Gato Alutard (Alk)	Conven cional	13.2 µg Fel d 1
<b>Varney VA</b> 1997	Rinitis con/sin asma	28 (13 activo, 15 placebo) Adultos	1.8%	3.6%	Gato Alutard (Alk)	Conven cional	15 µg Fel d 1
<b>Ewbank PA</b> 2003	Rinitis con/sin asma	28 (21 activo, 7 placebo) Adultos	0%	4.7% por paciente	Gato Alutard (Alk)	Cluster premedicada	15 µg Fel d 1
<b>Nanda A</b> 2014	Rinitis	8 Niños y adultos	0%	0%	Caballo Extracto Greer	Conven cional	Desconocida
<b>Sastre J</b> 2011	Rinitis con/sin asma	14 Niños y adultos	3.8% (14.3% por paciente)	5.7% (14.3% por paciente)	Gato, perro, caballo Alutard (Alk)	Rush	15 µg Fel d 1 3.21 µg Can f 1 0.72 µg Can f 5 13 µg Equ c 1

Tabla 1: Seguridad de la ITSC con extracto de animales (gato, perro o caballo).

Como se ha descrito en la Tabla 1, existen diferentes concentraciones alérgicas en los extractos de gato basados en Fel d 1. La importancia de una adecuada concentración alérgica repercutirá en la eficacia clínica de la ITSC. En la Tabla 2A y 2B se describe la concentración alérgica de los extractos de gato y perro, disponibles en la actualidad en España. Algunos productos de ITSC no han notificado los datos de la concentración alérgica que poseen sus extractos.

GATO		
Casa Comercial	Producto de ITSC	Concentración alergénica (µg/ml)
		Fel d 1
Alk-Abelló	Pangramin	2
	Alutard	15
Bial Arístegui	Allergovac depot	1.82
	Allergovac rapid	1.82
Inmunal	Alervaccine depot	2.5
Probelte	Beltavac	3.5
Stallergenes	Alustal	80
	Phostal	80

Tabla 2A: Concentración de Fel d 1 en productos de ITSC con extracto de gato.

PERRO			
Casa Comercial	Producto de ITSC	Concentración alergénica (µg/ml)	
		Can f 1	Can f 5
Alk-Abelló	Alutard	3.21	0.72
Bial Arístegui	Allergovac depot	8.09	1.61
Probelte	Beltavac	10	ND
Stallergenes	Alustal	20	ND
	Phostal	20	ND

Tabla 2B: Concentración de Can f 1 y Can f 5 en productos de ITSC con extracto de perro. ND: no disponible.

## 2. Bomba de infusión

La bomba de infusión (BI) es un dispositivo electromecánico, que permite la administración programada de una determinada sustancia dentro del organismo de forma constante, precisa, controlada, automatizada y segura, a intervalos muy amplios de ritmos de infusión, así el flujo podría variar de entre 0.1ml a varios litros por hora.

La BI puede ser usada en vía intravenosa, subcutánea así como por vía enteral (nasogástrica). Actualmente, las aplicaciones de la BI son en el campo de la endocrinología (insulina), anestesiología (terapia del dolor), oncología (quimioterapia), inmunología (inmunoglobulinas).

Existen diferentes tipos de BI, en nuestro estudio se utilizará una BI portátil, la cual fue inventada en 1970 por Dean Kamen. Esta BI portátil brinda la facilidad a los pacientes, de moverse libremente mientras se desarrolla el paso de la infusión, por lo que cabe la posibilidad que determinados tratamientos en infusión puedan ser recibidos en forma ambulatoria o domiciliaria, como es el caso de la BI para insulina.

La BI portátil va conectada a una jeringa, lo que permite controlar la infusión de volúmenes pequeños (1 a 60 ml) de líquidos al interior del paciente. La velocidad de infusión o flujo (ml/h), es definido por el usuario, conociendo el volumen a ser infundido y el tiempo deseado a pasar la infusión. La fuente de energía va a cargo de pilas alcalinas. Además la BI portátil cuenta con un sonido de alarma, el cual se emite cuando finaliza la infusión. En la Figura 1 se muestra el sistema de una BI portátil conectada a una jeringa.

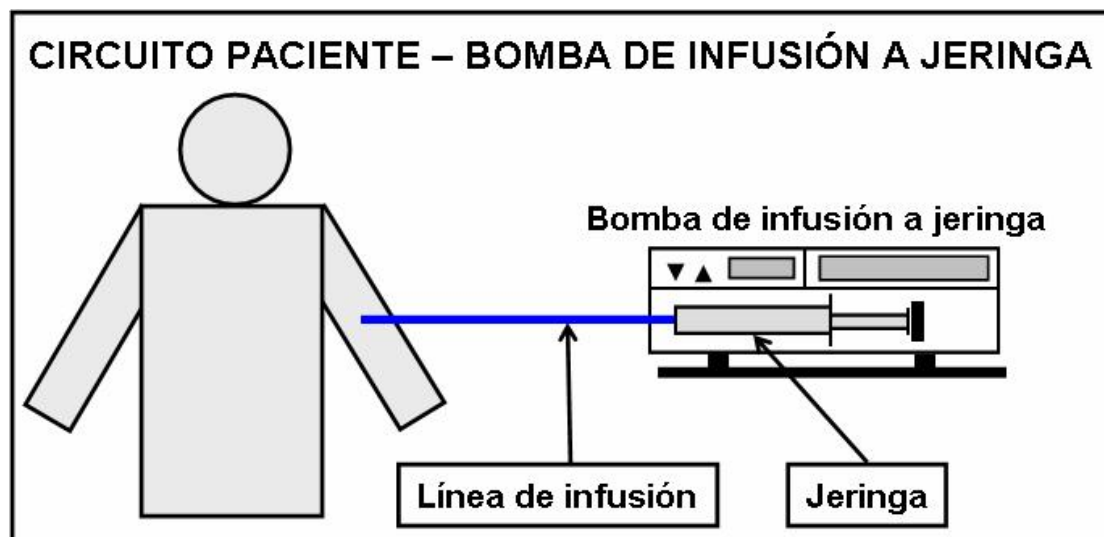


Figura 1: Esquema de conexión bomba de infusión - paciente.

El uso de una BI portátil conlleva el uso de un set de infusión; en el caso de que la vía de acceso es la vía subcutánea, consiste en una aguja que se inyectará



en la zona de la piel indicada, y ésta irá conectada mediante un catéter plástico y flexible a la jeringa, finalmente la jeringa se acopla y sujeta a la BI. En adelante hablaremos de esta BI portátil, nombrándola como BI.

En el campo de la Alergología, hemos propuesto el uso de una BI para la administración subcutánea de ITSC, en la misma zona que es aplicada habitualmente la ITSC (cara posterior del brazo). La aplicación de la ITSC mediante una BI, consigue una lenta liberación del extracto alérgico dentro del tejido subcutáneo. Por lo que, esta lentitud del proceso podría ofrecer un riesgo disminuido de desarrollar una RA a la ITSC; a la vez, disminuir el número de dosis de la fase de inicio necesarias para llegar a la dosis de mantenimiento, mejorando la compliance del paciente que tendrá que realizar menos visitas hospitalarias.

Unos años atrás, en nuestro servicio de alergia del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, se realizó un estudio piloto en 81 pacientes con rinitis alérgica, con o sin asma, que cumplieran criterios para recibir la ITSC (descritos previamente). La ITSC se inició en pauta rush mediante el uso de una BI Infusa T1 (Medis, Milán, Italia), y los extractos alérgicos fueron Pangramin pólenes (gramíneas, olivo), Alutard (gato, perro o caballo), Pharmedin (vespula, polistes) (ALK-Abelló, Madrid, España). Se administró un total de 278 dosis de ITSC en BI, en las cuales se observó una incidencia de RLs en el 6,5% de las dosis (17,3% de los pacientes), y de RSs en el 4% de las dosis (13,6% de los pacientes). Las 11 RSs comunicadas fueron clasificadas como 5 de grado 1, 4 de grado 2 y 2 de grado 3, todas se resolvieron satisfactoriamente con tratamiento. Este estudio demostró que la fase de inicio en pauta rush mediante el uso de una BI, puede ser más corta, reduciendo el número de inyecciones sin incrementar el número de reacciones adversas, manteniendo un buen perfil de seguridad<sup>72</sup>.

### 3. Diagnóstico molecular

#### 3.1 Concepto

El diagnóstico molecular (DM) consiste en la medición cuantitativa de la Ig E específica a los componentes individuales y purificados de una fuente alergénica, que pueden ser alérgenos nativos - purificados o los comúnmente conocidos como alérgenos recombinantes<sup>73</sup>. Esta cuantificación individualizada, se diferencia de la técnica de cuantificación de una fuente alergénica completa, en que ésta última cuantifica la mezcla no fraccionada de proteínas alergénicas y no alergénicas. El DM se puede realizar de forma individual o en micromatrices, que permite la detección simultánea de la Ig E frente a múltiples extractos o alérgenos recombinantes<sup>74,75</sup>.

El DM nos ha dado a conocer la existencia de proteínas con capacidad de reactividad cruzada, presentes en diferentes fuentes alergénicas, conocidas como panalérgenos. La reactividad cruzada se entiende como el reconocimiento de alérgenos de diferentes fuentes alergénicas por un mismo anticuerpo Ig E. Por lo que, la Ig E producida frente a un epítipo de un alérgeno es capaz de reaccionar frente a otro epítipo similar de una fuente alergénica diferente.

El DM permite un conocimiento individualizado sobre el perfil de sensibilización alergénico en cada paciente<sup>75,76</sup>, por tanto puede ofrecer los siguientes beneficios:

- Puede ayudar a mejorar la presunción diagnóstica de la enfermedad alérgica, con la valoración de la relevancia clínica del perfil de sensibilización alergénica<sup>77-82</sup>.
- Puede distinguir la reactividad cruzada de la verdadera co-sensibilización de alérgenos<sup>75,76,80,82</sup>.
- Puede reconocer biomarcadores de bajo o alto riesgo asociados a la

intensidad o severidad de la sintomatología, prediciendo el curso de la enfermedad<sup>75,79,83</sup>.

- Puede reconocer biomarcadores de bajo o alto riesgo de padecer severas reacciones alérgicas mas graves<sup>76,82</sup>.
- Puede mejorar la indicación de inmunoterapia, con una composición alergénica acorde al perfil de sensibilización<sup>75-78,80-82,84,85</sup>.
- Puede reconocer biomarcadores de bajo o alto riesgo asociados a reacciones adversas a la inmunoterapia<sup>84-86</sup>.
- Puede ayudar a predecir la buena o mala respuesta al tratamiento<sup>84</sup>.

El DM es una gran herramienta diagnóstica de las últimas décadas en el campo de la alergia, y con aplicaciones terapéuticas.

### **3.2 Alérgenos recombinantes de animales**

Las proteínas alergénicas están agrupadas y clasificadas en diferentes familias, tanto de origen vegetal (árboles, frutas, vegetales), animal (mamíferos, moluscos, crustáceos, ácaros), como veneno de himenópteros (abeja, avispa), basadas en su función y estructura proteica. Actualmente se conocen más de 2000 proteínas alergénicas, a las que se le conoce su caracterización alergénica, estructura, función, biología molecular y registradas en un sistema para la nomenclatura de alérgenos<sup>87</sup>.

En el campo de los animales mamíferos están implicadas más de 3 familias de proteínas alergénicas con diferentes estructura y función, tales son:

- Lipocalinas: proteínas estables con función de transporte para ligandos lipofílicos (vitaminas y hormonas lipídicas, ácidos grasos, feromonas), consideradas como alérgenos importantes en animales mamíferos<sup>88</sup>.
- Albúminas: proteínas comunes presentes en fluidos biológicos, por ejemplo

leche de vaca, huevo, pollo y carne; es vital para el mantenimiento de la presión oncótica de la sangre. Las albúminas de los animales presentan una media a alta homología entre ellas, por lo que se da una marcada reactividad cruzada entre albúminas de diferentes especies animales, la cual está bien documentada<sup>89-91</sup>. La sensibilización a albúminas séricas puede dar lugar a sintomatología respiratoria a la exposición con animales sensibilizados, como también alergia alimentaria a la leche o carne, de los animales causantes de la sensibilización o por reactividad cruzada<sup>89</sup>.

- Uteroglobulina: pertenece a la familia de las secretoglobinas, encargada del transporte de hormonas esteroideas, retinol. La primera descripción en mamíferos se dio en conejos (proteína endometrial)<sup>92</sup>. Posteriormente se describió gran similitud con el alérgeno mayoritario del gato (Fel d 1)<sup>93</sup>.

Se han descrito otras familias de alérgenos de animales, como las cistatinas (inhibidores de la cistein proteasa), laterinas (función surfactante), calicreínas prostáticas (producción prostática, análogo del PSA- antígeno seminal prostático).

Los alérgenos descritos en la actualidad son:

- Gato: Fel d 1<sup>92-96</sup>, Fel d 2<sup>96,97</sup>, Fel d 3<sup>98</sup>, Fel d 4<sup>96,99</sup>, Fel d 5, Fel d 6, Fel d 7<sup>100</sup>, Fel d 8<sup>100</sup>.
- Perro: Can f 1<sup>83,101,102</sup>, Can f 2<sup>83,102</sup>, Can f 3<sup>83,103</sup>, Can f 4<sup>104</sup>, Can f 5<sup>83,105</sup>, Can f 6<sup>106</sup>.
- Caballo: Equ c 1<sup>107,109</sup>, Equ c 2<sup>109,110</sup>, Equ c 3<sup>108</sup>, Equ c 4<sup>109,110</sup>, Equ c 5<sup>109,110</sup>.

Actualmente, de los alérgenos mencionados, sólo se dispone comercialmente para la práctica clínica: Fel d 1, Fel d 2, Fel d 4, Can f 1, Can f 2, Can f 3, Can f 5, Equ c 1 y Equ c 3. En la Tabla 3 se mencionan y describen los alérgenos de

gato, perro y caballo (peso molecular, función proteica, porcentaje de sensibilización, fuente alergénica).

Alérgeno	Función proteica	PM (Kda)	Pacientes sensibilizados (%)	Fuente alergénica
<b>GATO</b>				
Fel d 1	Uteroglobina	38	60- 90%	Glándulas sebáceas (caspa), glándulas salivares, glándulas salivares sublinguales, glándulas anales
Fel d 2	Albúmina sérica	65	15-25%	Suero
Fel d 3	Cistatina	11	60%	Caspa
Fel d 4	Lipocalina	19	42- 63%	Glándula salivar mandibular
Fel d 5	Inmunoglobulina A	400	66%	Suero
Fel d 6	Inmunoglobulina M	800	ND	Suero
Fel d 7	Lipocalina	17	14.7%	Glándula Von Ebner (glándula salivar sublingual)
Fel d 8	Laterina	24	14.7%	Glándula salivar submandibular
<b>PERRO</b>				
Can f 1	Lipocalina	22-25	70-80%	Glándulas salivales, caspa
Can f 2	Lipocalina	19	20-50%	Caspa, saliva
Can f 3	Albúmina sérica	69	12-40%	Suero, caspa, saliva
Can f 4	Lipocalina	18	60%	Caspa
Can f 5	Calicreína prostática	28	35-70%	Orina
Can f 6	Lipocalina	20	38%	Caspa, saliva
<b>CABALLO</b>				
Equ c 1	Lipocalina	25	70%	Caspa
Equ c 2	Lipocalina	16	ND	Caspa
Equ c 3	Albúmina sérica	67	40%	Caspa, suero, leche, músculo
Equ c 4	Laterina	18	ND	Caspa, glándulas salivares
Equ c 5	Laterina	16	ND	Caspa

Tabla 3: Alérgenos de gato, perro, caballo: peso molecular, función proteica, porcentaje de sensibilización y fuente alergénica. PM: peso molecular. Kda: kilodaltons. ND: no disponible.

### 3.2.1 Alérgenos de gato

El alérgeno mayoritario del gato es Fel d 1, indicativo de sensibilización primaria a gato, y puede ser usado como marcador específico de alergia a gato<sup>94,95,111</sup>. Por lo que tiene gran importancia que los extractos alergénicos de gato tanto para diagnóstico como terapéutico, cuenten con una adecuada cuantificación de Fel d 1. En el caso de la ITSC con gato deberá contener concentraciones

cuantificadas y eficaces consiguiendo una buena respuesta a la inmunoterapia<sup>67,94</sup>, así el estudio de Nanda et al (2004) valora la dosis- respuesta inmunológica de la ITSC en base a la cuantificación de Fel d 1, en la que concluye como dosis efectiva 15 µg/ml de Fel d 1, la dosis de mantenimiento capaz de lograr eficacia clínica e inmunológica<sup>112</sup>.

La albúmina de gato o Fel d 2 presenta reactividad cruzada con la gran mayoría de otras albúminas de mamíferos, como la albúmina de perro (Can f 3), caballo (Equ c 3), cerdo (Sus s), vaca (Bos d 6)<sup>90,91</sup>. Por lo que, Fel d 2 podría causar reacciones alérgicas de tipo alimentario por reactividad cruzada, por ejemplo con la ingestión de carne de cerdo en pacientes sensibilizados a gato, documentado como el síndrome gato- cerdo<sup>89</sup>.

Las lipocalinas de gato, han mostrado gran reactividad cruzada con otras lipocalinas, así Fel d 4 con Equ c 1 (alérgeno mayor del caballo)<sup>99</sup> y Can f 6 (perro)<sup>99</sup>; además de Fel d 7 con Can f 1 (alérgeno mayor del perro)<sup>100</sup>.

### **3.2.2 Alérgenos de perro**

Los alérgenos de perro Can f 1, Can f 2 y Can f 5 son alérgenos específicos que nos indican sensibilización primaria a perro<sup>105, 113</sup>.

Can f 1 es considerado el alérgeno más importante del perro, por lo que la concentración cuantificada en extractos alérgénicos se ha basado exclusivamente en este alérgeno. Como se ha mencionado antes, respecto a la concentración de Fel d 1 en extractos de ITSC, Lent et al (2006) realizó un estudio de ITSC valorando la dosis- respuesta inmunológica en base a concentraciones de Can f 1, concluyendo un valor de dosis efectiva 15 µg/ml de Can f 1 logra una buena respuesta inmunológica<sup>114</sup>.

Can f 2 muestra una gran homología con Can f 1, ambas lipocalinas con reactividad cruzada<sup>102,113,115</sup>.

La albúmina de perro Can f 3 al igual que la de gato (Fel d 2), muestra gran reactividad cruzada a otras albúminas de mamíferos<sup>90,91,103</sup>.

Can f 5 es un alérgeno descrito hace 8 años, de producción prostática, exclusivo de perros machos, viéndose disminuida su producción en relación a la castración<sup>105</sup>. Por lo que, los pacientes sensibilizados sólo a Can f 5 podrían tener la opción de tolerar a perras o mejor tolerancia a perros machos castrados, aunque la experiencia clínica nos ha permitido observar pacientes monosensibilizados a Can f 5 con sintomatología a su propia perra (castrada o no castrada). Serán necesario estudios para aclarar estos conocimientos.

Can f 5 presenta reactividad cruzada con el antígeno prostático humano (PSA) hallado en semen humano<sup>105, 116,117</sup>, contando con una homología de 55 a 60%. Por tanto, es posible que la sensibilización a Can f 5 se vea asociada a un riesgo incrementado de desarrollar reacciones alérgicas a semen humano<sup>116,117</sup>, jugando un rol en determinados casos de infertilidad.

A propósito de los alérgenos de perro descritos y mencionados, Polovic et al (2013) ha comunicado la existencia de 4 nuevos alérgenos de perro hallados en la saliva<sup>118</sup>. Estos alérgenos de saliva han sido identificados como:

- BPIFA2: conocida como proteína parotídea secretora y pertenece a la familia PLUNC, implicada en la defensa huésped- mucosa.
- Mucin-5B: glicoproteína del moco, importante en la lubricación de superficies epiteliales.
- ANGPTL5: proteína angiopoietina like5, pertenece a la familia de las ANGPTL, implicada en la angiogénesis y metabolismo de los triglicéridos.

- Región constante de la cadena pesada de la Ig A: análogo a la Ig A de gato (Fel d 5).

El estudio de Polovic et al (2013) en pacientes suecos, observó que el 20% de pacientes presentaron sintomatología a perro con Ig E negativa a caspa de perro, y una Ig E positiva a alérgenos de saliva<sup>118</sup>.

Recientemente, con los alérgenos de perro que disponemos en la actualidad, se ha realizado el perfil de sensibilización a perro en una población de Madrid, encontrando un 79% sensibilizados a Can f 1, 19% a Can f 2, 12% a Can f 3 y 35 % a Can f 5, además de observar un 20% de monosensibilizados a Can f 5<sup>83</sup>. Respecto a Can f 5, previamente sólo se contaba con el perfil de sensibilización del grupo sueco que descubrió este alérgeno, encontrando un 70% de sensibilizados a Can f 5<sup>105</sup>. En un último estudio, se ha encontrado 32.9% de sensibilización a Can f 5 y 12.9% de monosensibilización a Can f 5, en una serie de pacientes polacos<sup>119</sup>.

Por tanto, un extracto de perro tanto para diagnóstico como para tratamiento (ITSC), deberá incluir la cuantificación de los alérgenos mayoritarios, siendo a una dosis eficaz. Durante muchos años sólo se ha venido considerando la cuantificación de Can f 1, que ahora con la evidencia de altos porcentajes de pacientes sensibilizados y monosensibilizados a Can f 5; deberá ser incluido y cuantificado.

### **3.3 Diagnóstico molecular de alérgenos de animales: relevancia clínica**

La mayor utilidad del DM en los últimos años, nos viene ayudando en el conocimiento de la asociación entre el perfil de sensibilización de alérgenos con la sintomatología clínica así como con su gravedad, evolución y respuesta al tratamiento.



En 2016, nuestro grupo describió el perfil de sensibilización a alérgenos de gato, perro y caballo en 156 pacientes alérgicos a animales (niños y adultos), además se buscaron las asociaciones clínicas de éste perfil con rinitis y asma<sup>86</sup>. En la Tabla 4 se detallan los resultados.

Alérgeno	% Sensibilizados (n= 159)	% Monosensibilizados	Asociación con sintomatología clínica (Odds Ratios, (95% IC) y valor p)
<b>GATO</b>	<b>66 (105)</b>		
Fel d 1	88	48	
Fel d 2	22	7	<b>Rinitis moderada- severa</b> 1.912 (0.319-11.471) (p 0.009) <b>Asma moderada</b> 5.250 (1.122- 24.571) and <b>Asma severa</b> 7.200 (1.148-45.167) (p 0.01, ambos)
Fel d 4	42	4	<b>Diagnóstico de asma</b> 2.771 (1.07-7.15) (p 0.04)
<b>PERRO</b>	<b>100 (159)</b>		
Can f 1	66	44	<b>Rinitis persistente</b> 0.429 (0.051- 3.595) (p 0.01)
Can f 2	18	0	<b>Diagnóstico de asma</b> 3.758 (1.075-13.136) (p 0.04)
Can f 3	9.3	0.6	<b>Rinitis moderada- severa</b> 4.667 (0.562-38.762) (p 0.007) <b>Asma moderada</b> 4.776 (1.014- 22.491) y <b>Asma severa</b> 4.909 (0.725-33.230) (p 0.01 ambos)
Can f 5	33	19.5	<b>Rinitis persistente</b> 2.821 (0.589-13.519) (p 0.0005) <b>Rinitis moderada- severa</b> 17.333 (2.983-100.719) (p 0.02)
<b>CABALLO</b>	<b>19 (30)</b>		
Equ c 1	70	60	<b>Rinitis moderada- severa</b> 9.692 (1.074-87.437) (p 0.0006)
Equ c 3	40	30	<b>Rinitis persistente</b> 2.414 (0.285- 20.45) (p 0.01) <b>Diagnóstico de asma</b> (p 0.03) <b>Asma persistente</b> (p 0.04) <b>Asma moderada- severa</b> (p 0.04)

Tabla 4: Asociación de perfil de sensibilización (Ig E) a alérgenos de animales (gato, perro, caballo) y clínica de rinitis o asma. Tomado de la referencia 86.

Estudios recientes (Gronlund et al (2008)<sup>120</sup>, Nordlund et al (2012)<sup>121</sup>, Wisniewski et al (2013)<sup>122</sup>, Konradsen et al (2014)<sup>123</sup>, Bjerg et al (2015)<sup>124</sup>) nos muestran la

gran importancia de conocer el perfil de sensibilización en cada paciente alérgico a animales (Tabla 5).

Estudio (país y año)	Pacientes y diagnóstico	Alérgeno y técnica de cuantificación (valor positivo)	Asociación clínica con el perfil molecular de alérgenos de animales
<b>Gronlund H</b> (Suecia- Austria 2008)	Niños alérgicos a gato (34 asma, 33 rinoconjuntivitis) y controles (25)	Fel d 1 ImmunoCAP System (Phadia AB) 0.35Ku/L	- Niveles altos de Fel d 1 se asociaron a niños asmáticos en comparación a niños con rinoconjuntivitis. (p <0.05)
<b>Nordlund B</b> (Suecia 2012)	Niños con asma (56 severa/no controlada, 39 leve- moderada/ controlada)	Fel d 1 Fel d 2 Fel d 4 Can f 1 Can f 2 Can f 3 Can f 5 Equ c 1 Equ c 3 Prototipo ISAC (Phadia AB) ≥0.3 ISU	- Multisensibilización a más de 3 alérgenos de tipo lipocalina (Fel d 4, Can 1, Can f 2, Equ c 1, Mus m 1, calicreína (Can f 5) o secretoglobina (Fel d 1) se asoció a niños con asma severa/ no controlada en comparación a niños con asma controlada. (p 0.03) - La asociación antes descrita, se asoció a valores elevados de Ig E (p 0.006), FeNO (p 0.021), eosinófilos en sangre (p 0.021) e hiperreactividad bronquial a metacolina (p 0.002).
<b>Wisniewski J</b> (USA 2013)	Niños con/sin dermatitis atópica (24/17).	Fel d 1 Fel d 2 Fel d 4 ImmunoCAP System (Phadia AB) 0.35Ku/L	- Niveles altos de Fel d 2 y Fel d 4 se asociaron con dermatitis atópica en niños con alergia a gato. (p <0.001, p <0.05) - Fel d 1 (>15 Ku/L), Fel d 4 (>0.3 Ku/L), gato (>15Ku/L) se asociaron a sibilancias en niños con dermatitis atópica. (p <0.05, p 0.04, p 0.03) - Sensibilización a gato fue el mayor predictor de sibilancias. (p <0.01)
<b>Konradsen JR</b> (Suecia 2014)	Niños con asma severa (54) y niños con asma controlado (39)	Fel d 1 Fel d 2 Fel d 4 Can f 1 Can f 2 Can f 3 Can f 5 Equ c 1 Equ c 3 ISAC prototipo (ThermoFisher) ≥0.3 ISU	- Niveles altos de anticuerpos Ig E a gato, perro, caballo se asoció en niños con asma severa en comparación a asma controlada. (p 0.027, p 0.012, p 0.014) - Sensibilización a Can f 2 en niños con asma severa, ninguno en niños con asma controlada. (p 0.009) - Sensibilización y niveles altos de Equ c 1 se asoció en niños con asma severa. (p 0.03, p 0.017) - Mayor tendencia a multisensibilización a 3 animales en niños asmáticos severos. (p 0.052)

<b>Bjerg A</b> (Suecia 2015)	Niños (259) sensibilizados a gato (209), perro (218) o caballo (156).	Fel d 1	- Niveles altos de Can f 1 (>15 ISU), Can f 5 (>15 ISU) e intermedios de Can f 2 (>1 ISU), se asociaron a niños con asma en comparación a niños sin asma. (p <0.001, p <0.001, p <0.01) - Niveles altos de Fel d 1 (>15 ISU) e intermedios de Fel d 4 (>1 ISU) se asociaron a niños con asma en comparación a niños sin asma. (p <0.01, p <0.001) - No se observó relación entre sensibilización a gato o perro y rinitis. - Fel d 1 y Can f 5 se asociaron a rinoconjuntivitis. - Can f 1 y Can f 5, alérgenos mayoritarios en sensibilización a perro. - Sensibilización a algún animal (gato, perro o caballo) se observó en 68.8% de niños con asma en comparación a niños sin asma (33.3%) (p <0.001)
		Fel d 2 Fel d 4 Can f 1 Can f 2 Can f 3 Can f 5 Equ c 1 Equ c 3 InmunoCAP ISAC (ThermoFisher) ≥0.3 ISU	
<b>Uriarte SA y Sastre J</b> (España 2016)	Niños y adultos con rinitis y/o asma (159)	Fel d 1	- Sensibilización a 2 o más alérgenos de perro se asoció con asma severa (p <0.03) - Can f 1, Can f 5 y Equ c 3 se asociaron a rinitis persistente. (p 0.01, p 0.0005, 0.01) - Fel d 2, Can f 3, Can f 5, Equ c 1 se asociaron a severidad de rinitis. (p 0.009, 0.007, 0.02, 0.0006) - Fel d 4, Can f 2, Equ c 3 se asociaron a diagnóstico de asma. (p 0.04, p 0.04, p 0.03) - Fel d 2, Can f 3, Equ c 3 se asociaron a severidad de asma. (p 0.01, p 0.01, p 0.04) - Equ c 3 se asoció a persistencia de asma. (p 0.04)
		Fel d 2 Fel d 4 Can f 1 Can f 2 Can f 3 Can f 5 Equ c 1 Equ c 3 InmunoCAP ISAC (ThermoFisher) ≥0.3 ISU ó InmunoCAP System (ThermoFisher) 0.35Ku/L	

Tabla 5: Relevancia clínica del diagnóstico molecular de alérgenos de animales, en diferentes estudios.

### 3.4 Diagnóstico molecular y perfil de seguridad de la inmunoterapia subcutánea con extracto de gato, perro o caballo

No se tienen datos sobre asociaciones del perfil molecular en pacientes alérgicos a animales con las posibles reacciones adversas (RL y RS) secundarias a la ITSC con alérgenos de animales.

Sin embargo, si se ha estudiado la asociación entre el perfil molecular y la seguridad de la ITSC con extractos de pólenes. Sastre et al (2015) describió en pacientes alérgicos a polen de gramíneas (n=192), quienes recibieron una pauta rápida (4 semanas) de ITSC Avanz ® Phleum (Alk-Abelló). Durante esta fase de inicio de la ITSC, los pacientes con mayor número de alérgenos reconocidos (p 0.004) y la sensibilización a Phl p 1 + Phl p 5, o Phl p 1+ Phl p 5+ Phl p 12 asociaron una mayor frecuencia de RLs (p 0.001) y RSs (p 0.001)<sup>86</sup>. Por lo que, diferentes patrones de sensibilización en alérgicos a polen de gramíneas, podrían ser considerados como factor de riesgo para el desarrollo de RAs a la ITSC con gramíneas.<sup>86</sup> En el caso del polen de olivo, la sensibilización a Ole e 7 y Ole e 9 se ha asociado a mayor frecuencia de RSs a la ITSC con polen de olivo<sup>125</sup>.

#### **4. Eficacia de la inmunoterapia subcutánea con extracto de gato o perro**

La eficacia de la ITSC con aeroalérgenos ha sido validada en metaanálisis de ensayos clínicos de rinitis<sup>6</sup> y asma<sup>5</sup>, por lo que se ha conferido un grado de recomendación IA. Esta eficacia clínica se ve reflejada en una disminución significativa de los síntomas, disminución o abolición del consumo de medicación de base como de rescate, así como una mejora en la calidad de vida de los pacientes<sup>1,3,4,8</sup>.

La gran mayoría de estudios que valoran la eficacia de ITSC se vienen realizando con extractos alérgicos de diferentes pólenes y ácaros de polvo, seguidos en menor cantidad, por animales (gato, perro, caballo) y algunos con hongos.

La primera experiencia con ITSC con extracto de gato fue comunicada por Taylor et al (1978) (USA), quienes realizaron un estudio doble ciego en 10 pacientes asmáticos (5 grupo activo y 5 placebo) con un extracto de gato de elaboración

propia por su laboratorio, a partir de caspa de gato<sup>126</sup>. En el grupo tratado, encontraron una disminución en la reactividad cutánea al extracto de gato, y disminución en la hiperreactividad bronquial (HRB) específica al extracto de gato, en comparación al grupo no tratado ( $p < 0.01$ ). La HRB inespecífica no varió en ninguno de los dos grupos.

En la segunda experiencia publicada de ITSC con extracto de gato, Ohman et al (1982) evaluó la respuesta inmunológica en relación a la dosis acumulativa, en 16 pacientes agrupados en 3 grupos<sup>127</sup>. Las dosis se basaron en la cuantificación de Fel d 1 (Cat 1) y Fel d 2 (albúmina sérica), observándose una intensa respuesta de Ig G a ambos alérgenos, en relación a la dosis administrada a lo largo de 4 a 11 meses de tratamiento ( $p < 0.001$ ,  $p < 0.01$ , respectivamente). A mayor dosis acumulada de Fel d 1 o Fel d 2, mayor producción de Ig G a Fel d 1 o Ig G a Fel d2. Dos años después, el mismo grupo describe en el grupo tratado, una significativa reducción en la HRB a gato ( $p < 0.05$ ) y sensibilidad cutánea ( $p < 0.01$ ), así como también un mayor retraso de tiempo en el inicio de síntomas oculares ( $p < 0.05$ ) y síntomas pulmonares ( $p < 0.02$ ) tras la exposición a gatos. No se encontraron cambios en la HRB inespecífica (metacolina) <sup>128</sup>.

En la Tabla 6 se describen los estudios de ITSC con extracto de gato y perro (Valovirta et al (1984)<sup>68</sup>, Valovirta et al (1986)<sup>129</sup>, Sundin et al (1986)<sup>130</sup>, Hedlin et al (1986)<sup>131</sup>, Hedlin et al (1991)<sup>132</sup>, Lilja et al (1988)<sup>61</sup>, Van Metre et al (1988)<sup>64</sup>, Bertelsen et al (1989)<sup>62</sup>, Bucur et al (1989)<sup>69</sup>, Haugaard et al (1992)<sup>63</sup>, Alvarez-Cuesta et al (1994)<sup>65</sup>, Varney et al (1997)<sup>66</sup>, Ewbank et al (2003)<sup>67</sup>, Nanda et al (2004)<sup>112</sup>, Lent et al (2006)<sup>114</sup>), sus resultados, tanto en respuesta clínica como inmunológica, en pacientes alérgicos a gato o perro.

Estudio	Clínica	Pacientes (Número, Grupo)	Alérgeno	Pauta de inicio	Datos de eficacia (inmunológica o clínica) en pacientes que reciben tratamiento
---------	---------	---------------------------------	----------	-----------------------	------------------------------------------------------------------------------------

(año, duración, concentración de alérgeno)					
<b>Valovirta E</b> 1984 1 año ND	Asma	27 (15 activo, 12 placebo) Niños	Perro Extracto adsorbido en aluminio.	Conven cional	- Disminución en la sensibilidad conjuntival. (p <0.001) - Disminución en la HRB perro (no estadísticamente significativa). - Disminución en el puntuación de síntomas similar a placebo (no significativo).
<b>Valovirta E</b> 1986* 1 año ND	Asma	27 (15 activo, 12 placebo) Niños	Perro Extracto adsorbido en aluminio.	Conven cional	- Disminución de sensibilidad cutánea. (SPT) (p <0.001) - Incremento de Ig G a perro (p <0.01) - Ig E sin cambios. - Exposición de corto tiempo a perro no generaba síntomas al año de tratamiento.
<b>Sundin B</b> 1986 1 año 4.3 µg Fel d 1 48.8 µg Fel d 2 76 µg Can f 3	Asma	39 (22 activo, 17 placebo) Niños y adultos	Gato y perro Alutard (Alk)	Rush (niños) Conven cional (adultos)	GATO - Disminución en la HRB a gato e histamina. (p 0.001, p 0.005) - 11 veces mayor tolerancia a exposición a gato que al inicio del tratamiento. PERRO - No cambios en la HRB a perro i histamina. Tendencia a menor sintomatología a la exposición a gato y perro.
<b>Hedlin G**</b> 1986 1 año 4.3 µg Fel d 1 48.8 µg Fel d 2 76 µg Can f 3	Asma	39 (22 activo, 17 placebo) Niños y adultos	Gato y perro Alutard (Alk)	Rush (niños) Conven cional (adultos)	GATO - Disminución en la sensibilidad cutánea. (p <0.01) - Incremento de Ig E**, Ig G e Ig G4 a gato. (p <0.05, p <0.01, p <0.01) PERRO - Disminución en la sensibilidad cutánea. (p <0.05) - Incremento de Ig G e Ig G4 a perro. (p <0.05, p <0.05) - Ig E sin cambios.
<b>Lilja G**</b> 1988 2 año 4.3 µg Fel d 1 48.8 µg Fel d 2 76 µg Can f 3	Asma	35 Niños y adultos	Gato y perro Alutard (Alk)	Rush (niños) Conven cional (adultos)	GATO - No hubo mayor disminución en la sensibilidad cutánea, lograda en el 1º año de tratamiento. - Pronunciada disminución en la HRB a gato e histamina. (p <0.001, p 0.01) - 31 veces mayor tolerancia a exposición a gato que al inicio del tratamiento. - Ligeramente incremento de Ig E e Ig G4 a gato. (p <0.01, p <0.001) PERRO - No hubo mayor disminución en la sensibilidad cutánea, lograda 1º año de tratamiento. - Disminución en la HRB a perro (p <0.05), no con histamina. - Incremento de Ig G4 a perro (p <0.01), Ig E sin cambios.

<b>Van Metre TE Jr</b> 1988 1 año 13.8 µg Fel d 1	Asma	22 (11 activo, 11 placebo) Adultos	Gato Extracto de Alk	Conven cional	- Disminución en la sensibilidad cutánea (SPT) (p <0.025) - Disminución en la HRB a gato (p 0.01) y sin cambio a metacolina. - Incremento de Ig E a gato (p <0.01) e Ig G4 a gato, Fel d 1 y Fel d 2. (p <0.001, p <0.001 p <0.001)
<b>Bertelsen A</b> 1989 9 meses ND	Asma	27 (14 activo, 13 placebo) Niños	Gato y perro Alutard (Alk)	Conven cional	GATO y PERRO (Eficacia similar) - Disminución en la sensibilidad cutánea. (p <0.05) - Disminución en la HRB a gato y perro (p <0.02) - 5 veces mayor tolerancia a exposición a gato o perro (a los 9 meses). - Ig E e Ig G4 a gato o perro sin variación.
<b>Bucur J</b> 1989 1 año ND	Asma	17 Adultos	Gato y perro ND	Conven cional	GATO Y PERRO (similar) - Disminución en la sensibilidad cutánea. (p <0.05) - Disminución en la sensibilidad conjuntival. (p <0.05) - Mayor tolerancia a exposición de gato o perro.
<b>Hedlin G**</b> 1991 3 años 4.3 µg Fel d 1 48.8 µg Fel d 2 76 µg Can f 3	Asma	32 (21 activo gato, 11 activo perro) Niños y adultos	Gato y perro Alutard (Alk)	Rush (niños) Conven cional (adulto s)	GATO Y PERRO - No hubo mayor disminución en la sensibilidad cutánea, HRB ni incremento de Ig E, Ig G tanto para gato como perro, que lo obtenido en 1º y 2º año de tratamiento. - Eficacia pronunciada en 1º año de tratamiento. - Menor mejoría clínica con ITSC a perro.
<b>Haugaard L</b> 1992 1 año ND	Asma	24 (15 activo, 9 placebo) Niños y adultos	Gato y perro Alutard (Alk)	Cluster	GATO - Disminución en la HRB a gato e histamina. (p 0.003, p 0.02) PERRO - Sin cambios en la HRB a perro ni histamina. 80% de pacientes con menos síntomas que antes del tratamiento. (p <0.001)
<b>Alvarez-Cuesta E</b> 1994 1 año 13.2 µg Fel d 1	Rino- conjunti vitis y asma	28 (14 activo, 14 placebo) Adultos	Gato Alutard (Alk)	Conven cional	- Disminución en la sensibilidad cutánea. (p <0.001) - Disminución en la sensibilidad conjuntival. (p <0.001) - Disminución en la HRB a gato (p <0.05), y metacolina (no estadísticamente significativa). - Disminución en la puntuación de síntomas y medicación. (p <0.001)
<b>Varney VA</b> 1997 15 µg Fel d 1	Rinitis con/sin asma	28 (13 activo, 15 placebo) Adultos	Gato Alutard (Alk)	Conven cional	- Disminución en la sensibilidad cutánea. (p <0.003) - Disminución en la sensibilidad conjuntival. (p <0.0001) - Incremento en el PEF a la exposición a gato. (p <0.005) - Disminución en la puntuación de síntomas. (p <0.001)

<b>Ewbank PA</b> 2003 5 semanas 15 µg Fel d 1	Rinitis con/sin asma	28 (21 activo, 7 placebo) Adultos 3 grupos: 0.6; 3; 15 µg Fel d 1	Gato Extracto Alk	Cluster premed icada	- Dosis de 0.6 µg Fel d 1 sin cambios. - Disminución en la sensibilidad cutánea, en dosis de 3 µg y 15 µg Fel d 1. (p 0.02, p 0.02) - Incremento de Ig G4 a gato, en dosis de 3 µg y 15 µg Fel d 1. (p 0.01, p 0.006) - No cambios en Ig E con ninguna dosis. - Disminución de la circulación de células CD4/IL4 PMBC sólo con 15 µg Fel d 1 (p 0.003)
<b>Nanda A****</b> 2004 1 año 15 µg Fel d 1	Rinitis con/sin asma	26 (20 activo, 6 placebo) Adultos 3 grupos (0.6; 3; 15 µg Fel d 1)	Gato Extracto ALK	Cluster Premed icada	- Disminución en la sensibilidad cutánea. (p <0.0001) - Incremento de Ig G4 a gato. (p <0.003) - Disminución en la puntuación de síntomas en provocación nasal. (p <0.001)
<b>Lent A</b> 2006 5 semanas 15 µg Can f 1	Asma	27 (20 activos, 7 placebo) 3 grupos (0.6; 3; 15 ug Can f 1)	Perro Extracto Hollister- Stier	Cluster premed icada	- Dosis de 0.6ug Can f 1 sin cambios. - Disminución en la sensibilidad cutánea, en dosis de 3 µg y 15 µg Can f 1. (p 0.02, p 0.0001) - Incremento de Ig G4 a perro, en dosis de 0.6 µg y 15 µg Can f 1. (p 0.03, p 0.02) - Menor secreción de IL4 dosis dependiente. - No cambios en la puntuación de síntomas, Ig E, proliferación linfocitaria, secreción de IFN $\gamma$ , IL10, IL5, ni en la producción intracelular de citoquinas; con ninguna dosis.

Tabla 6: Eficacia de la ITSC con extracto de gato, perro o caballo. \* Estudio con mismos pacientes a estudio inicial de Valovirta et al (1984). \*\* Estudio con mismos pacientes a estudio inicial de Sundin et al (1986). \*\*\* Incremento de Ig E en primeros 9 meses, luego disminución a los 12 meses. \*\*\*\* Estudio con mismos pacientes a estudio inicial de Ewbank et al (2003). SPT: Skin prick test (prueba cutánea con extracto alérgico realizada en todos los estudios mencionados para valorar sensibilidad cutánea). HRB: hiperreactividad bronquial. PEF: pico flujo espiratorio. ND: no se dispone del dato.

En todos los casos, los estudios descritos en la Tabla 6, valoraron la sensibilidad cutánea por pruebas cutáneas (SPT), sensibilidad conjuntival con provocación conjuntival e hiperreactividad bronquial con provocación bronquial.



## **5. Valoración de la eficacia clínica de la inmunoterapia subcutánea**

Los datos clínicos objetivos y subjetivos, nos ayudan a valorar la eficacia clínica de la ITSC, tales como las pruebas de función pulmonar o encuestas validadas, las cuales pueden valorar la afección de la calidad de vida, control de asma, escala visual analógica de síntomas, puntuación de síntomas y uso de medicación.

### **5.1 Pruebas de función pulmonar**

Las pruebas de función pulmonar consisten en una serie de pruebas que miden de forma objetiva y cuantificable la función pulmonar. Proporcionan una valoración objetiva del pacientes con asma, además sirven de ayuda en el diagnóstico diferencial de asma, valoración de la gravedad y control de asma<sup>16,133,134</sup>.

Existen varias pruebas, pero nos referiremos a la espirometría, el test de broncodilatación y la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO), disponibles en nuestra práctica clínica habitual.

#### **5.1.1 Espirometría**

La espirometría es una exploración básica y fundamental en la evaluación global de la función pulmonar, que permite la medición del volumen máximo de aire espirado en función del tiempo. Es la técnica de primera elección para el diagnóstico de asma, ya que permite diagnosticar la obstrucción bronquial y su reversibilidad, además de valorar su evolución<sup>16,17</sup>.

La técnica de realización de la espirometría, es sencilla, rápida, barata, segura y reproducible, que deberá ser realizada por personal experimentado. Requiere la colaboración del paciente, por lo que habitualmente no es aplicable en niños menores de 5 años o personas con discapacidades mentales, además de datos

como edad, sexo, peso, talla y raza del paciente<sup>134-136</sup>.

Los principales valores en una espirometría son:

- Capacidad vital forzada (CVF): máximo volumen de aire exhalado con un esfuerzo máximo a partir de una inspiración máxima. Se puede expresar en mililitros (ml) o su equivalente en litros (L) y en porcentaje (normalidad: mínimo 80%).
- Volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEMS): máximo volumen de aire exhalado en el primer segundo de una espiración forzada a partir de una inspiración máxima. Parámetro más útil para valorar la gravedad de la obstrucción y la respuesta al tratamiento. Expresada en mililitros (ml) o su equivalente en litros (L) y en porcentaje (normalidad: mínimo 80%).
- Cociente VEMS/CVF: es la variable más sensible para la detección de la obstrucción bronquial. Expresado en porcentaje (normalidad: mínimo 70%).

El asma se caracteriza por un patrón obstructivo en la espirometría, representado por un VEMS disminuido (<80% del valor previsto), VEMS/CVF disminuido (<70%) y una CVF normal (>80% del valor previsto).

#### **5.1.2 Test de broncodilatación**

El test de broncodilatación (TB) consiste en la realización de una espirometría 15 minutos después de la inhalación de un fármaco broncodilatador como  $\beta_2$  agonistas (salbutamol, terbutalina), que será comparada con la espirometría basal inicial (realizada antes de administrar el fármaco).

La variación obtenida del VEMS en ambas espirometrías, servirá de parámetro para objetivar la reversibilidad, la cual es una de las características fisiopatológicas del asma. Esta reversibilidad se considera positiva, si el VEMS tiene un incremento del 12% y de 200 ml del VEMS basal<sup>135</sup>.

El TB tiene una gran especificidad y escasa sensibilidad, por lo que un TB positivo será un buen indicador de HRB inespecífica, y en el contexto de una historia clínica compatible, confirmaría el diagnóstico de asma. Sin embargo un TB negativo no descarta su existencia. A pesar que la HRB es característica del asma, no es específica de esta patología, puede presentarse en enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis quística o insuficiencia cardiaca congestiva.

### **5.1.3 Fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO)**

El FeNO es un marcador de inflamación bronquial de tipo eosinofílica<sup>137</sup>, obtenido por una determinación cuantitativa mediante una técnica de quimioluminiscencia, de la reacción del óxido nítrico (NO) exhalado con el ozono, que forma NO<sub>2</sub> proporcional a la concentración de NO presente en el aire exhalado<sup>138</sup>. Sin olvidar la producción per se de óxido nítrico en la mucosa nasal y de senos paranasales, incrementado en rinitis alérgica<sup>139</sup>.

La medición del FeNO se expresa en partes por billón (ppb) equivalente a nanolitros por litro (nl/l). Los valores de corte del FeNO, considerando valores normales o elevados, han generado discrepancia, estableciendo actualmente un punto de corte de 50 ppb en adultos y 35 ppb en niños<sup>140</sup>.

Un valor de FeNO elevado en un contexto de sintomatología de asma, apoya al diagnóstico de asma; pero un valor bajo o normal no lo excluye. Se ha reportado que durante las estaciones polínicas, en la que aumenta la concentración y exposición alérgica responsable del asma, se ve incremento en los valores de FeNO que disminuyen en cuanto cesa la temporada<sup>141</sup>; también la exposición a otros alérgenos permanentes como los alérgenos de animales domésticos mantienen valores elevados de FeNO<sup>142</sup>.

El tabaco y el uso de corticoides inhalados o sistémicos son capaces de disminuir los valores de FeNO, podrían dar falsos negativos en asmáticos<sup>143</sup>. Así mismo, un valor de FeNO elevado puede estar presente en la EPOC o bronquitis eosinofílica.

La mayor utilidad de conocer el valor del FeNO en pacientes con diagnóstico de asma, es la monitorización del tratamiento con corticoides inhalados que se ve disminuido con su uso<sup>144</sup>; y la predicción de las exacerbaciones, ya que se ha visto una elevación del FeNO antes del inicio de una reagudización asmática<sup>145</sup>.

## **5.2 Cuestionarios clínicos**

### **5.2.1 ESPRINT-15**

El cuestionario ESPRINT-15 es una herramienta de calidad de vida específica y validada en español, para evaluar la calidad de vida relacionada con la salud, en pacientes con rinitis alérgica; que ha sido comparada y se encontró la similitud con el gold estándar en calidad de vida en rinitis, el MiniRQLQ<sup>146</sup>.

ESPRINT-15 fue desarrollado a partir de una versión larga que evalúa 28 ítems, inicialmente desarrollado para explorar y medir el impacto de la rinitis alérgica sobre la calidad de vida relacionada a la salud de pacientes españoles con rinitis alérgica intermitente o persistente<sup>147</sup>. Valero et al (2007), encontró una peor puntuación en todas las dimensiones del ESPRINT-28 en pacientes con rinitis alérgica persistente en comparación con pacientes con rinitis alérgica intermitente ( $p < 0.05$ )<sup>147</sup>; que al poco tiempo fue respaldado por un estudio con ESPRINT-15, en el que se observó que los pacientes con rinitis intermitente presentaron una mejor puntuación que pacientes con rinitis persistente ( $p < 0.001$ )<sup>148</sup>.

ESPRINT-15 es de fácil uso y administración, requiere un corto tiempo para contestarlo menor de 7 minutos, y ha mostrado validez y sensibilidad al cambio<sup>146-148</sup>.

La valoración de ESPRINT-15 consta de 15 preguntas en 4 dimensiones: síntomas (5 preguntas), actividades diarias (3 preguntas), sueño (3 preguntas), impacto psicológico (3 preguntas), y una pregunta de salud general.

La diferencia entre ESPRINT-15 y MiniRQLQ está en la valoración de 2 dimensiones, sueño e impacto psicológico en ESPRINT-15, no incluidas en el MiniRQLQ<sup>146</sup>.

#### **5.2.2 AQLQ** (de las siglas en inglés: Asthma Quality of Life Questionnaire)

El AQLQ es un cuestionario validado de calidad de vida relacionada con la salud en pacientes asmáticos, valorando el impacto de los síntomas y otros aspectos del asma en la vida de los pacientes<sup>149</sup>.

Uno de los primeros estudios en utilizar el AQLQ, observó la capacidad del AQLQ en detectar cambios en los paciente asmáticos que respondieron al tratamiento o que tuvieron fluctuaciones naturales en sus síntomas de asma ( $p < 0.001$ ), además de diferenciar a estos pacientes de los pacientes asmáticos que se mantuvieron estables ( $p < 0.001$ )<sup>150</sup>.

El AQLQ consta de 32 preguntas agrupadas en 4 dimensiones: síntomas (12 preguntas), limitación de actividades (11 preguntas), función emocional (5 preguntas), exposición ambiental (4 preguntas).

El AQLQ inicialmente descrito en inglés fue traducido y adaptado a una versión española validada<sup>151</sup>.

### **5.2.3 ACT (de las siglas en inglés: Asthma Control Test)**

El ACT es un cuestionario que valora el control del asma desde la perspectiva del paciente, en el momento actual<sup>152</sup>.

El ACT es confiable, válido y responde a los cambios en el control del asma con el tiempo<sup>153</sup>; así mismo es capaz de evaluar la efectividad de diferentes estrategias de tratamiento. Es de rápida y fácil respuesta, consta de 5 preguntas con 5 opciones de respuesta cada una, y un sencillo cálculo numérico de la puntuación total. Un valor menor de 20 significa mal control del asma.

El ACT inicialmente escrito inglés, ha sido traducido y adaptado culturalmente al español, así mismo validado en España para evaluar el control de asma en pacientes españoles<sup>154</sup>.

### **5.2.4 Escala visual analógica (EVA o VAS, de las siglas en inglés Visual analoge scale)**

La EVA es una herramienta válida que mide la intensidad de los síntomas. Consiste en una línea de 10 cm, en la que 0 corresponde a ningún síntoma y 10 a máxima sintomatología. El paciente marca un punto en la línea, que mejor describe la intensidad de su sintomatología, que viene padeciendo.

Recientemente, un estudio español ha descrito una correlación significativa entre la puntuación de síntomas nasales y la calidad de vida en rinitis, con puntos de corte del EVA. La puntuación del EVA de 4 y 7, es capaz de diferenciar la intensidad de la rinitis alérgica en leve, moderada o severa<sup>155</sup>.

### **5.2.5 Puntuación de síntomas**

La puntuación (*score* en inglés) de síntomas, consiste en la recogida de datos de síntomas nasales, oculares y bronquiales, según su intensidad en los últimos

7 días previo a la consulta. La puntuación va de 0 (sin síntomas) a 3 (síntomas intensos).

#### **5.2.6 Uso de medicación**

El uso de medicación nos ayuda a valorar los requerimientos farmacológicos o ninguno para el buen control de síntomas. En nuestro estudio, se recogen datos de los últimos 7 días previos a la consulta, tales como número de comprimidos, inhalaciones, etc.

# ***OBJETIVOS E HIPÓTESIS***



## OBJETIVOS

### 1. Principales

- Evaluar la seguridad de una pauta rápida (rush) de inmunoterapia específica subcutánea administrada mediante una bomba de infusión subcutánea con diferentes extractos alergénicos estandarizados: Avanz<sup>®</sup>, Pangramin<sup>®</sup>, Alutard<sup>®</sup>, Pharmedgen<sup>®</sup> (Alk-Abelló, Madrid), en pacientes con rinitis y/o asma alérgica por pólenes o animales y con alergia a himenópteros, en vida real.
- Evaluar la eficacia clínica de la inmunoterapia subcutánea Alutard SQ<sup>®</sup> con extractos de gato o perro administrada en bomba de infusión, a los 6 y 12 de meses de tratamiento, sin la evitación del contacto con dichos animales.

### 2. Secundarios

- Describir el diagnóstico molecular de los alérgenos de animales en pacientes alérgicos a gato, perro o caballo.
- Analizar la relación del diagnóstico molecular con la seguridad y la eficacia de la inmunoterapia específica subcutánea Alutard SQ<sup>®</sup> con extractos de gato, perro o caballo.
- Evaluar el inicio del efecto clínico de la inmunoterapia subcutánea ALUTARD SQ<sup>®</sup> con extractos de gato o perro, aplicada en bomba de infusión.
- Evaluar posibles diferencias en la eficacia clínica entre el extracto de gato y extracto de perro.
- Evaluar una posible disminución de efectos adversos de la inmunoterapia subcutánea administrada con un pretratamiento.

## HIPÓTESIS

La administración de inmunoterapia subcutánea en pauta rush y mediante una bomba de infusión, disminuye el número de reacciones adversas, acorta el número de dosis como el tiempo para observar mejoría clínica.

# ***MATERIAL Y MÉTODOS***

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **1. Diseño del estudio**

Es un estudio en vida real, de tipo prospectivo, descriptivo, sin grupo control.

### **2. Población de estudio**

Este estudio fue realizado con pacientes valorados de forma correlativa en las consultas de Alergología del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, en el intervalo de julio 2014 a diciembre 2015, los cuales tuviesen diagnóstico de rinitis y/o asma alérgica por pólenes o animales (gato, perro, caballo) o alergia a veneno de himenópteros. Todos los pacientes cumplieron los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión, descritos en los siguientes párrafos.

#### **2.1 Criterios de inclusión**

- Paciente de cualquier edad con diagnóstico de rinitis y/o asma alérgica por pólenes o animales (prueba cutánea o Ig E específica positiva a pólenes o animales).
- Paciente de cualquier edad con diagnóstico de alergia a veneno de himenópteros (prueba cutánea o Ig E específica positiva a venenos).
- Pacientes con rinitis y/o asma alérgica por pólenes o animales (gato, perro, caballo) o alergia veneno de himenópteros, que cumplan los criterios para indicación de ITSC, de acuerdo a las guías de la European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI)<sup>2</sup>.
- Participación voluntaria en el estudio.
- Firma del consentimiento informado, en el caso de menores de edad, firma del padre, madre, tutor o apoderado.

## **2.2 Criterios de exclusión**

- Pacientes que cumplan con las contraindicaciones de la ITSC<sup>22</sup>.  
Contraindicaciones absolutas: asma no controlada, neoplasia maligna activa, SIDA, edad menor de 2 años e inicio de la ITSC durante el embarazo; mientras las contraindicaciones relativas: asma parcialmente controlada, uso de  $\beta$  bloqueantes, enfermedades cardiovasculares, infección por VIH, inmunodeficiencias, desórdenes mentales y psiquiátricos y el uso de drogas inmunosupresoras<sup>22</sup>.
- No deseo voluntario de participar en el estudio.
- Negativa a la firma del consentimiento informado.

## **3. Aspectos éticos**

### **3.1. Consentimiento informado**

Todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y ninguno los de criterios de exclusión, fueron informados antes de iniciar el estudio de los objetivos, procedimientos y riesgos del estudio. Posteriormente, todos los pacientes o sus apoderados si eran menores de edad, firmaron una hoja de consentimiento informado, en el que aclaraba la voluntariedad de participar, además de la posibilidad de abandonar su participación en el momento que lo desearan. La hoja informativa y consentimiento informado tanto para el paciente como para su apoderado, se adjunta en el Anexo 1A,1B,1C.

### **3.2. Confidencialidad de los datos**

La información obtenida por este estudio es considerada confidencial y será tratada en todo momento de acuerdo a la Ley Órganica 15/1999 del 13 diciembre de 1999 (BOE 298 de 14/12/99), de protección de datos de carácter personal. Los datos personales serán incluidos en ficheros informatizados de datos de carácter personal y titularidad del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, institución responsable del

tratamiento y destinaria de los datos.

### **3.3. Aprobación del comité ético de investigación clínica**

El estudio fue sometido a la evaluación y aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica del Instituto de investigaciones Sanitarias (IIS)-Hospital Universitario de la Fundación Jiménez Díaz, con código de protocolo FJD-ALG-15/01.

## **4. Logística del estudio**

- Los pacientes a quienes se les indicó la ITSC acudían a nuestro laboratorio por la mañana, en el caso de ser menor de edad, acompañado por su padre o tutor.
- Se inició la ITSC en pauta rush, administrada con una BI (Infusa T1®, Medis Italia) portátil, durante 30 minutos. Fueron 4 sesiones.
- Al término de cada infusión, todos los pacientes permanecieron en observación en nuestro laboratorio durante 30 minutos.
- Se monitorizaron todas las RAs, tanto inmediatas como tardías. Las reacciones inmediatas eran valoradas y tratadas en nuestro hospital de día. Las reacciones tardías eran monitorizadas por vía telefónica, a las 48 horas de la ITSC, previa instrucción a los pacientes, de manejo farmacológico ante una posible RA .
- En el grupo de pacientes alérgicos a animales, se cuantificó los alérgenos recombinantes a gato, perro o caballo.
- En el grupo de pacientes alérgicos a animales se valoró la implicancia del diagnóstico molecular con la seguridad de la ITSC con extracto de gato o perro.
- En el grupo de pacientes alérgicos a animales se valoró la eficacia clínica a la ITSC Alutard con extracto de gato o perro, mediante la realización de pruebas de función pulmonar (espirometría, test de broncodilatación, FeNO)

y de diferentes cuestionarios (ESPRINT-15, AQLQ, ACT, EVA, puntuación de síntomas y uso de medicación) al inicio, 6 y 12 de meses de tratamiento.

## 5. Productos de inmunoterapia subcutánea

Los productos de ITSC administrados en este estudio fueron:

- **Avanz®** con extracto de pólenes (gramíneas, olivo). (vial B).
- **Pangramin®** con extracto de pólenes. (vial 4).
- **Phamalgen®** con extractos liofilizados de veneno de himenópteros (apis, vespula o polistes). (vial 4).
- **Alutard SQ®** con extractos de gato, perro o caballo. (vial 4). El extracto de gato contenía 15 µg/ml de Fel d 1, el de perro 3,21 µg/ml de Can f 1 y 0.71 µg/ml de Can f 5, el de caballo de 13 µg/ml de Equ c1.

Todos estos productos de ITSC con extractos alergénicos son comercializados por la casa comercial Alk-Abelló (Madrid, España), los cuales son extractos nativos, depot, absorbidos en hidróxido de aluminio, excepto Phamalgen, el cual es un extracto liofilizado. Los viales usados en todos los casos fueron los máxima concentración comercializada, sólo los viales de mantenimiento, Vial B o Vial 4 según correspondía.

## 6. Bomba de infusión

### 6.1. Generalidades

Se utilizó una BI Infusa®T1, de la casa comercial MEDIS (Medical Infusion systems) (Milán, Italia), de característica portátil, dimensión de 17 x 5.8 x 2.1 cm, peso de 170 g y requerimiento de batería a base de pilas alcalinas de 9V. Esta BI se puede observar en la Figura 2.

La BI permite acoplar en la parte superior del dispositivo una jeringa, la cual puede ser para diferentes volúmenes (1-2-3-5-10-20 ml), en nuestro estudio

utilizamos las jeringas de 1ml, conocidas como jeringas de insulina.

Las velocidades de la BI son ajustables, van de 1 a 12 cm/h, con incrementos de 1 cm. La selección de la velocidad de infusión se logra con la fórmula: Longitud de líquido en la jeringa (cm)/ hora de infusión. En nuestro estudio, el tiempo de infusión fue de 30 minutos en todas las dosis. Las velocidades habitualmente utilizadas en nuestro estudio fueron 2 cm/h para el paso de 0.1 ml, 3 cm/h para 0.2 ml, 6 cm/h para 0.5 ml, 9 cm/h para 0,8 ml y 12 cm/h para el paso de 1 ml.

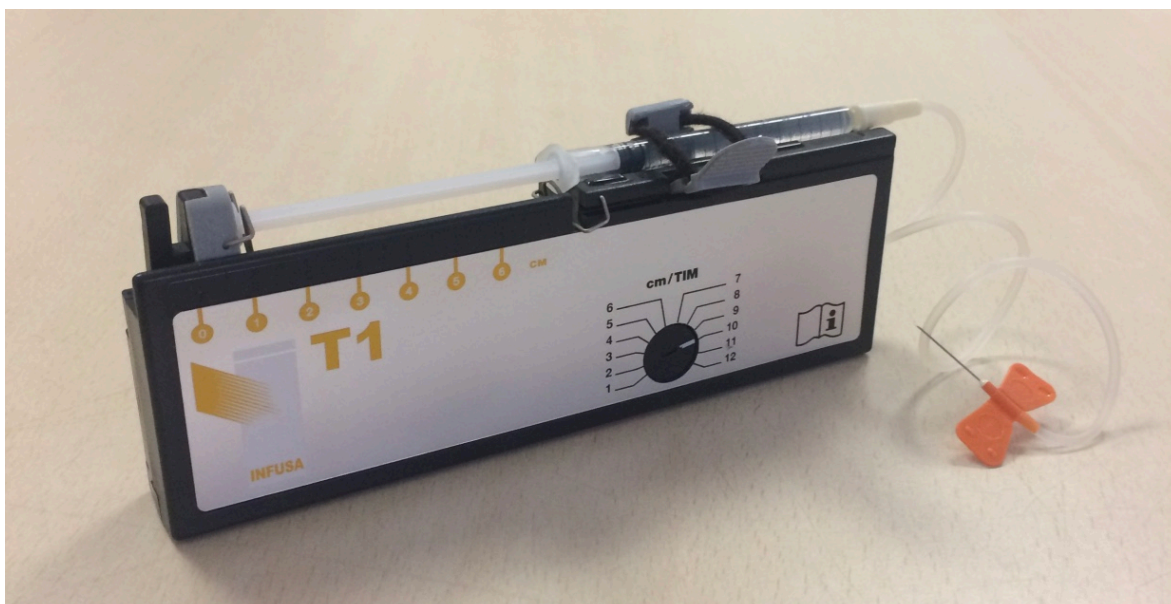


Figura 2. Bomba de infusión Infusa® T1.

## 6.2. Técnica de infusión

Inicialmente, se extrae el volumen según corresponda (0.1- 0.2- 0.5- 0.8- 1 ml) del vial de mantenimiento de la ITSC, mediante el uso de 1 jeringa de 1ml y un set de infusión Butterfly Winged (25G x 3/4”), comúnmente llamada “palomita”.

La jeringa cargada con la dosis de ITSC junto con la palomita, se insertan en la parte superior de la BI, que es sujeta por un dispositivo elástico propio de la BI, asegurando una buena sujeción de la jeringa en la BI.



Seguido, se calcula la velocidad de infusión, según la dosis indicada a pasar y el tiempo de infusión. Todas las infusiones fueron de 30 minutos.

Posteriormente, con el uso de un algodón con alcohol, se limpia la zona a aplicar la infusión de ITSC (zona media de la cara posterior del brazo del paciente) y se aplicaba el pinchazo con la aguja de la palometa, conectada a la jeringa portada en la BI. A la vez, se colgaba un bolso de tela en el que se deposita la bomba de infusión, entre el hombro y la región pectoral, que se ataba por la zona cervical del paciente.

Finalmente, la aguja ya pinchada en el brazo, se sujetaba en la piel con un esparadrapo y se daba el inicio de la infusión subcutánea con el encendido de la BI. Para posteriormente retirarlo, en cuanto la BI emitía un sonido de aviso, que significaba el término de la infusión. Se puede apreciar la aplicación de la BI en un paciente en la Figura 3.

Previo a todas las dosis de ITSC se realizó la monitorización del pico flujo espiratorio (PEF), el cual se repetía a los 30 minutos posteriores del término de la infusión. La monitorización del PEF es habitual y obligatoria con cada dosis de ITSC sin importar el extracto, casa comercial o pauta, en nuestro servicio, que debería ser reglamentada en cualquier centro sanitario ante la administración de cualquier dosis de ITSC.



Figura 3: Aplicación de la bomba de infusión con la inmunoterapia subcutánea.

### **7. Esquema de inmunoterapia subcutánea en pauta rush**

La fase de inicio de la ITSC se realizó en pauta rush, llevada a cabo en un intervalo de 3 semanas (1 visita semanal). Fueron 3 sesiones iniciales con BI (3 visitas) durante un tiempo de infusión de 30 minutos, para llegar a la dosis de mantenimiento. La dosis de mantenimiento fue repetida en 2 semanas con BI (4ta visita) durante un tiempo de infusión de 30 minutos, y posteriormente a las 4 semanas, se aplicó una nueva dosis de mantenimiento sin BI (inyección habitual) (5ta visita). Todas estas dosis fueron aplicadas obligatoriamente en nuestro laboratorio y observadas durante 30 minutos posterior al término de la infusión. Posteriormente las dosis de mantenimiento, como inyección habitual, fueron aplicadas mensualmente en el centro de salud que correspondía al paciente o en nuestro laboratorio.

Las pautas de inicio y mantenimiento de la ITSC utilizados en este estudio, según el

tipo de extracto alérgico, se muestran en la Tabla 7.

SEMANA	VIAL	DOSIS (ml)	SQ/ STU/ $\mu$ g administrado	Administración
<b>AVANZ</b>				
0	B	0.1	3 000 SQ	CON BI
1	B	0.2	6 000 SQ	CON BI
2	B	0.5	15 000 SQ	CON BI
4	B	0.5	15 000 SQ	CON BI
8	B	0.5	15 000 SQ	SIN BI
12	B	0.5	15 000 SQ	SIN BI
<b>PANGRAMIN</b>				
0	B	0.1	100 STU	CON BI
1	B	0.2	200 STU	CON BI
2	B	0.8	800 STU	CON BI
4	B	0.8	800 STU	CON BI
8	B	0.8	800 STU	SIN BI
12	B	0.8	800 STU	SIN BI
<b>PHARMALGEN</b>				
0	4	0.1	10 $\mu$ g	CON BI
1	4	0.5	50 $\mu$ g	CON BI
2	4	1	100 $\mu$ g	CON BI
4	4	1	100 $\mu$ g	CON BI
8	4	1	100 $\mu$ g	SIN BI
12	4	1	100 $\mu$ g	SIN BI
<b>ALUTARD</b>				
0	4	0.1	10 000 SQ	CON BI
1	4	0.5	50 000 SQ	CON BI
2	4	1	100 000 SQ	CON BI
4	4	1	100 000 SQ	CON BI
8	4	1	100 000 SQ	SIN BI
12	4	1	100 000 SQ	SIN BI

Tabla 7: Esquema de la ITSC en pauta rush. BI: bomba de infusión.

## 8. Monitorización de reacciones adversas a la inmunoterapia subcutánea

Todas las dosis de la ITSC fueron monitorizadas, tanto en los primeros 30 minutos posteriores al término de la infusión o aplicación de la inyección de la ITSC. Se recogieron y trataron las RAs inmediatas en nuestro hospital de día, como a las 48 horas de la dosis de ITSC, mediante la realización de una llamada telefónica a cada

paciente o tutor, recogiendo los datos de las posibles RAs tardías. Todas las RAs fueron recogidas, y clasificadas como RL o RS, según la guía de la EAACI<sup>18</sup>.

#### **9. Diagnóstico molecular de alérgenos de gato, perro o caballo**

Se realizó un perfil molecular en los pacientes alérgicos a animales, respecto a los alérgenos de gato, perro y caballo, disponibles comercialmente en la actualidad, tales son:

- Fel d 1, Fel d 2, Fel d 4, para gato.
- Can f 1, Can f 2, Can f 3, Can f 5, para perro.
- Equ c 1, Equ c 3, para caballo.

La cuantificación de Ig E específica a estos alérgenos, fue realizada mediante ImmunoCAP® y/o microarray ISAC® (ThermoFisher Scientific, Sweden), teniendo que los valores > 0,35 kU/L y >0,3 ISU se consideraron como positivos, para ImmunoCAP o microarray ISAC® respectivamente. Se describen los valores cuantificables para ambas técnicas en el Anexo 2.

#### **10. Diagnóstico molecular y perfil de seguridad de la inmunoterapia subcutánea**

##### **Alutard con extracto de gato, perro o caballo**

Se analizó la posible relación del patrón de sensibilización a distintos alérgenos en cada paciente con la seguridad de la ITSC Alutard, buscando biomarcadores de bajo o alto riesgo de padecer reacciones adversas a la inmunoterapia en este grupo de pacientes.

Se valoraron el número de alérgenos a los que el paciente estaba sensibilizado (de la misma fuente alérgica), los valores cuantitativos de los alérgenos (gato, perro, caballo, según correspondía) en asociación con el desarrollo o no de RLs y RSs.

## **11. Eficacia clínica de la inmunoterapia específica Alutard con extracto de gato o perro**

Los pacientes con alergia a animales que recibieron la ITSC Alutard con extracto de gato o perro, se les realizó pruebas de función pulmonar, cuestionarios de calidad de vida, control de enfermedad, puntuación de síntomas y uso de medicación, tanto en la visita inicial (primera dosis de ITSC) como a los 6 y 12 meses del tratamiento.

### **11.1. Pruebas de función pulmonar**

#### **11.1.1. Espirometría**

Todos los pacientes con alergia a animales en tratamiento con la ITSC Alutard con extracto de gato o perro, se les realizó una espirometría basal al inicio, 6 y 12 meses del tratamiento.

La espirometría basal fue realizada siguiendo las técnicas estandarizadas y habituales en nuestras consultas, con un equipo Jaeger® software Lab Manager v5.7<sup>136,156</sup>. La técnica habitual consiste en que el paciente realiza una inspiración máxima, llenando los pulmones de aire al máximo; inmediatamente se coloca una boquilla entre los labios, realizando una espiración forzada, soplando con la máxima fuerza posible, y manteniéndolo durante mínimo 6 segundos, hasta expulsar todo el aire. La espirometría es realizada en 3 ocasiones, seleccionándose la mejor de las 3 mediciones. Durante toda la espirometría, el paciente es guiado y supervisado por una técnica de pruebas de función pulmonar.

La espirometría registró los valores de Capacidad vital forzada (CVF, o FVC de las siglas en inglés Forced Vital Capacity), Volumen espiratorio máximo en el primer segundo (VEMS, o FEV1 de las siglas en inglés Forced Expiratory Volume in 1 second), así mismo el cociente VEMS/ CVF o FEV1/ FVC (%). Para ambos

valores, la unidad de medida fue litros (L). Los valores normales de la espirometría para CVF como para el VEMS, fue  $\geq$  o igual al 80%, ajustados a una población española, mientras que el cociente VEMS/CVF fue  $\geq 70\%$ .

Las contraindicaciones para la realización de una espirometría son: reciente hemoptisis, neumotórax, angina de pecho inestable, infarto agudo de miocardio, embolismo pulmonar, accidentes cerebro vasculares, aneurismas, torácicos-abdominales, cirugía oftalmológica u otorrinolaringológica, neurocirugía, cirugía torácica o abdominal, náuseas, vómitos; en los que habrá que retrasar la prueba de 1 a 4 semanas, según el caso<sup>156,157</sup>.

Además esta prueba, requiere que el paciente haya suspendido determinados fármacos antes de su realización, ya que afectarían los resultados. Estos son: broncodilatadores como los  $\beta_2$  agonistas (6 horas para los de acción corta a 12 horas para los de acción larga), teofilinas (12 horas); así también evitar la ingesta previa de comidas copiosas (6 horas), bebidas con cafeína (6 horas), y la realización de ejercicio intenso (30 minutos)<sup>156</sup>.

#### **11.1.2. Test de broncodilatación**

Posterior a la realización de la espirometría basal, se administró 2 inhalaciones de un fármaco broncodilatador tipo  $\beta_2$  agonista (terbutalina Turbuhaler). Se esperaron 15 minutos, después de las inhalaciones, para realizar una nueva espirometría, en la que se obtuvieron los mismos valores de la espirometría basal, tales como CVF, VEMS, VEMS/CVF, con especial énfasis en el nuevo valor del VEMS, para valoración de la reversibilidad o no.

Se considera un TB positivo, si la variación de FEV1 es mayor o igual al 12% junto con un aumento de al menos 200 ml<sup>156</sup>.

### **11.1.3. FeNO**

Todos los pacientes con alergia a animales en tratamiento con la ITSC Alutard con extracto de gato o perro, se les realizó una medición de FeNO al inicio, 6 y 12 meses del tratamiento.

El FeNO fue realizado siguiendo las técnicas estandarizadas y habituales en nuestras consultas, con un equipo portátil NIOXMINO® (Aerocrine, Sweden). La unidad de medida del FeNO fue en ppb. Valores de FeNO > 50 ppb se consideró como un valor alto<sup>137</sup>.

El FeNO consiste en la realización de una inspiración máxima, seguida de una espiración completa contra una resistencia a un flujo constante de 50ml/s, manteniéndolo durante 6 a 10 segundos. Durante toda la prueba, el paciente es guiado y supervisado por una técnica de pruebas de función pulmonar.

El FeNO requería que el paciente haya suspendido, 24 horas antes de la prueba, corticoides inhalados o en combinación con  $\beta 2$  agonista de larga acción, corticoides orales, así mismo no consumo de tabaco en las últimas 12 horas, no ingesta de alimentos ricos en nitratos (lechuga, espinaca), bebidas estimulantes, alcohol en las últimas 2 horas, así como la realización de ejercicio físico 1 hora previa.

## **11.2. Cuestionarios clínicos**

Todos los siguientes cuestionarios fueron rellenos por los pacientes con alergia a animales en tratamiento con ITSC Alutard con extracto de gato o perro, al inicio, 6 y 12 meses del tratamiento.

### **11.2.1. ESPRINT-15**

El cuestionario de calidad de vida en rinitis alérgica, ESPRINT-15, valora 4

dimensiones<sup>147</sup>:

- Síntomas (5 preguntas)
- Actividades diarias (3 preguntas)
- Sueño (3 preguntas)
- Impacto psicológico (3 preguntas)

Todas las preguntas tienen una puntuación de 0 a 6, donde

- 0: no he molestado nada
- 1: no me ha molestado casi nada
- 2: me ha molestado poco
- 3: me ha molestado moderadamente
- 4: me ha molestado bastante
- 5: me ha molestado mucho
- 6: me ha molestado muchísimo

Además, la pregunta 15 es de salud global, con una puntuación de 0 a 4 (0 es excelente, 1 muy buena, 2 buena, 3 regular, y 4 es malo).

Por tanto, a menor puntuación (0) indica una mejoría en la calidad de vida, y un mayor puntuación (6) gran afección de la calidad de vida en pacientes con rinitis alérgica. En el Anexo 3 se describe el cuestionario ESPRINT-15.

### **11.2.2. AQLQ**

El cuestionario de calidad de vida en pacientes asmáticos, AQLQ, consta de 32 preguntas agrupadas en 4 dimensiones y está validado para uso en España<sup>151</sup>:

- Síntomas (12 preguntas: pregunta 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 29, 30)
- Limitación de actividades de la vida diaria (11 preguntas: pregunta 1, 2, 3, 4, 5, 11, 19, 25, 28, 31, 32)
- Función emocional (5 preguntas: pregunta 7, 13, 15, 21, 27)



- Exposición ambiental (4 preguntas: pregunta 9, 17, 23, 26)

Todas las preguntas tienen una puntuación de 1 a 7, donde un valor de 1 es muy limitado o gran discomfort o sintomatología todo el tiempo, mientras un valor de 7 es no limitado, no discomfort o ninguna vez. Por tanto, a menor puntuación (1) se relaciona a peor calidad de vida, y a mayor puntuación (7) una mejor calidad de vida. En el Anexo 4 se describe el cuestionario AQLQ.

### **11.2.3. ACT**

El cuestionario de control del asma consta de 5 preguntas con 5 opciones de respuesta cada una, y un sencillo cálculo numérico de la puntuación total, está validado en España. Los valores del ACT y su significación, son:

- 25: control total de asma
- 20-24: buen control de asma
- $\leq 19$ : asma no controlado

Por tanto, a menor puntuación de  $\leq 19$  indica un mal control de asma. En el Anexo 5 se describe el cuestionario ACT<sup>154</sup>.

### **11.2.4. EVA**

Los pacientes marcaron con un punto sobre una línea de 10 cm, indicando a que nivel de la línea describiría la intensidad de su sintomatología (nasal, ocular, bronquial). Un valor de 0 cm de la línea correspondía a ningún síntoma y 10cm a máxima sintomatología<sup>155</sup>. En el Anexo 6 se muestra la EVA.

### **11.2.5. Puntuación de síntomas**

Los pacientes anotaron en una cartilla de síntomas, la sintomatología que habían padecido en los últimos 7 días previos a la visita hospitalaria, así como su intensidad, mediante una puntuación de 0 a 3 (0, sin síntomas; 1, síntomas leves;

2, síntomas moderados; 3, síntomas intensos). Los síntomas medidos fueron:

- Nasales: prurito, congestión, rinorrea, estornudos.
- Oculares: lagrimeo, sensación de arenilla.
- Bronquiales: tos, sibilancias, disnea, asma por ejercicio.

A mayor puntuación, mayor intensidad de la sintomatología. En el Anexo 7 se describe la Cartilla de síntomas.

#### **11.2.6. Uso de medicación**

Los pacientes anotaron en una cartilla de medicación, los medicamentos que habían requerido consumir en los últimos 7 días previos a la visita hospitalaria. Se anotó el número de comprimidos, número de gotas, número de pulverizaciones o número de inhalaciones.

Los grupos de medicamentos consultados fueron antihistamínicos (comprimidos, colirios), corticoide nasal, corticoide inhalado, corticoide sistémico,

El uso de la medicación mencionada fue clasificada según su implicancia clínica, así mismo se le dio una valoración cuantitativa según su consumo. La puntuación fue:

- Uso de antihistamínicos orales: 6 puntos.
- Uso de colirios antihistamínicos: 1, 5 puntos por aplicación, máximo diario 6 puntos.
- Uso de corticoide tópico nasal: 2 puntos por aplicación, máximo diario 8 puntos.
- Uso de  $\beta_2$  agonista de acción corta: 2 puntos por inhalación, máximo diario 8 puntos.
- Uso de corticoide inhalado: 2 puntos por inhalación, máximo diario 8 puntos.

En el Anexo 8 se describe la Cartilla de medicación.

#### **11.2.7. Otras preguntas**

Se recogieron otros datos como:

- Tipo de contacto con el gato o perro: directo o indirecto.
- Presencia o no del gato o perro dentro de casa.
- Días de contacto con gato o perro, si no los tuviese en casa como mascota.
- Tiempo de inicio y número de dosis que notó mejoría clínica, desde el inicio de la ITSC.

#### **12. Respuesta a la inmunoterapia subcutánea Alutard con extracto de gato o perro**

De acuerdo a las variaciones mínimas en cada cuestionario validado, capaz de valorar cambios en la sintomatología de los pacientes, se le asignó un valor de 1 a cada variación cuantitativa, para luego realizar una sumatoria, que fue asociado a una muy buena respuesta a sin respuesta a la ITSC.

El puntaje de “1” se dio, si había variación de :

- > 0.8 en ESPRINT-15
- > 0.5 en AQLQ
- > 1 en ACT
- > 2 en puntuación de síntomas

Posteriormente, se realizó la sumatoria de esta puntuación, la que fue asociada a la respuesta a la ITSC Alutard. Este puntaje fue:

- 1: Sin respuesta
- 2: Respuesta regular
- 3: Buena respuesta
- 4: Muy buena respuesta

### **13. Respuesta a la inmunoterapia subcutánea Alutard con extracto de gato o perro y el perfil molecular.**

Se realizó un análisis para determinar si existe o no relación del perfil molecular (alérgenos de gato o perro) con la buena o mala respuesta a la ITSC Alutard con extracto de gato o perro.

### **14. NUEVA EXPERIENCIA: Pauta ultrarush en bomba de infusión.**

Realizamos otro estudio con pacientes de cualquier edad y diagnóstico de Rinitis y/o Asma alérgica por gato o perro (prick test o Ig E a caspa de gato o perro positivo) con indicación y ninguna contraindicación a la ITSC<sup>2,22</sup>, en este caso Alutard gato o perro (Alk).

En estos pacientes se les indicó una pauta ultrarush de 4 horas y el uso de una BI Infusa T (MEDIS, Milán) para la administración de la fase de inicio de la ITSC. La dosis administrada fue de 1.2 ml del vial de mantenimiento en una infusión continua de 4 horas. Se indicó premedicación con cetirizina (10 mg) en ciertas dosis aleatorias para comparar el perfil de seguridad, respecto a las dosis no premedicadas.

La técnica de administración fue similar a la previamente descrita. Se utilizó un set de infusión Accu-Chek TenderLink (Roche) conectado a una jeringa de 5 ml, la cual contenía 1.2 ml del vial 4. La BI Infusa T (MEDIS, Milán) se diferencia de la BI Infusa T1, en la velocidad de infusión que va en mm/h, mientras que la BI Infusa T1 en cm/h. La velocidad de infusión fue de 3 mm/h durante todo el tiempo de administración de la ITSC (4 horas). La BI Infusa T y el set de infusión Accu-Chek TenderLink (Roche) se muestran en la Figura 4.



Figura 4: Bomba de Infusión Infusa T (MEDIS, Milán) y set de infusión Accu-Chek TenderLink (Roche).

Todos los pacientes fueron monitorizados durante las 4 horas de la infusión y posteriormente 2 horas de observación en nuestro hospital de día. Así mismo las posibles RAs fueron recogidas, tratadas y controladas según la guía de la EAACI<sup>18</sup>. Los pacientes fueron instruidos para el reconocimiento y tratamiento farmacológico ante una posible RA tardía.

El esquema de la ITSC en estos pacientes, continuó con una nueva dosis de 1.2 ml del vial 4 mediante una infusión de 30 minutos con la BI Infusa T1 (MEDIS, Italy) al mes de la 1º y con la técnica previamente descrita. Al siguiente mes, se pautó la tercera dosis, la cual fue 1 ml del vial 4 aplicada como una inyección habitual de ITSC, y posteriormente, los pacientes podían recibirla en su centro de salud mensualmente. A partir de la 2º dosis, el tiempo de observación fue de 30 minutos. Se resume el nuevo esquema de ITSC Alutard en estos pacientes, en la Tabla 8.

Semana	Vial	Dosis (ml)	SQ administrado	Tipo de administración	Tiempo de Infusión	Tiempo de observación
0	4	1.2	120 000 SQ	CON BI	4 horas	2 horas
4	4	1.2	120 000 SQ	CON BI	30 minutos	30 minutos
8	4	1	100 000 SQ	SIN BI	-	30 minutos

Tabla 8: Esquema de la ITSC Alutard en pauta ultrarush. BI: bomba de infusión.

## 15. Análisis estadístico

Los datos de este estudio fueron expresados en forma numérica y porcentual, además de los parámetros descriptivos de media y su desviación típica, así como mediana y su valor mínimo y valor máximo, en los casos que ha correspondido.

El análisis del perfil de seguridad de la ITSC fue analizado mediante el Test de Fisher. Las pruebas de función pulmonar (espirometría, TB, FeNO) como los cuestionarios ESPRINT-15, AQLQ, ACT, EVA, puntuación de síntomas y uso de medicación, fueron analizados globalmente en todos los pacientes con la ITSC Alutard, obteniendo una valoración conjunta de las 3 visitas mediante la prueba de Friedman (no paramétrica). Este análisis conjunto no detalla si las visitas son diferentes entre sí. Por lo que estos mismos datos fueron analizados por parejas: visita inicial y 6º mes, visita del 6º y 12º mes, mediante la prueba exacta de rango de signos de Wilcoxon (no paramétrica), que ofrece un análisis de datos en el mismo paciente a lo largo de las visitas.

La prueba de Friedman, equivalente al ANOVA, obtiene la probabilidad y el coeficiente de concordancia de Kendall o W de Kendall. Este coeficiente mide la concordancia entre los resultados entre todos los pacientes. Así una W de 1 quiere decir que todos los pacientes evolucionan igual y una de 0 que todos los pacientes evolucionan de forma diferente, por lo que se comportaría como un coeficiente de correlación.

La búsqueda de relaciones del perfil de seguridad con el perfil molecular, FeNO, respuesta a la ITSC Alutard y otra relaciones entre éstos, se analizó con la prueba de Kruskal-Wallis (no paramétrica).

Un análisis extra se realizó con el cuestionario ACT mediante la prueba de McNemar, la cual utiliza medidas repetidas para variables categóricas, como es el caso que se pueda dar en el ACT. Además tiene en consideración que la misma prueba se aplica al mismo paciente en diferentes momentos.

La diferencia de eficacia clínica de la ITSC entre los extractos de gato y perro fue analizada con el modelo de efectos mixtos, para todos los parámetros estudiados.

En todos los análisis estadísticos, se consideró que existen diferencias estadísticamente significativas a partir de una  $p \leq 0,05$ , es decir, se acepta como máximo una probabilidad de error no superior al 5%.

# ***RESULTADOS***



## RESULTADOS GENERALES

En este estudio fueron incluidos 112 pacientes consecutivos de nuestra práctica clínica habitual que cumplieren con los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión. A estos pacientes se les indicó el inicio de inmunoterapia subcutánea específica con diferentes extractos alérgicos según correspondía el caso. Para dicha indicación, se siguieron las directrices de la EAACI<sup>2</sup>. Todos los pacientes o sus tutores, firmaron un consentimiento informado por escrito, el cual fue debidamente explicado y detallado.

### 11. Datos demográficos

#### 11.1. Sexo

La población constó de 50.9% mujeres y 49.1% hombres.

#### 11.2. Edad

La media de edad fue 33.7 años ( $\pm 12.1$ ) (IC 95%: 31.4- 36). Mientras que, la mediana de edad fue 32 años (IC 95%: 28- 34.9). El rango de edad fue de 9 a 67 años. En la figura 5 se muestra la distribución de edad, en la que se observa que la mitad de la población (50.9%) se encuentra entre 20 y 35 años de edad.

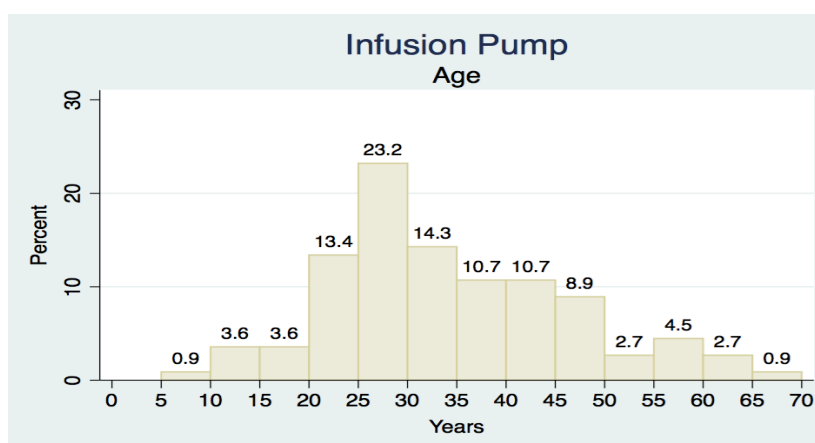


Figura 5: Distribución de la población del estudio, según la edad (años).

## 12. Datos clínicos

La población del estudio (112) según su diagnóstico clínico, presentó:

- Rinitis alérgica: 94.64% (106 pacientes)
- Conjuntivitis alérgica: 76.79% (86 pacientes)
- Asma alérgica: 74.11% (83 pacientes)
- Alergia a veneno de himenópteros: 4.46% (5 pacientes).
- Alergia alimentaria: 8% (9 pacientes). Predominantemente rosáceas, cucurbitáceas, frutos secos.
- Dermatitis atópica: 5.4% (6 pacientes).

Se observó que el 64.15% de pacientes con diagnóstico de Rinitis alérgica, presentaron síntomas de moderada a severa intensidad, tanto intermitente como persistente. Mientras que el 72.28% de pacientes con asma presentaron síntomas persistentes, de los cuales, un 40.96% presentaron asma moderada persistente. Los pacientes asmáticos estuvieron controlados o parcialmente controlados en su casi totalidad (98.8%).

La distribución de pacientes con rinitis (106) y asma (83), según persistencia y severidad, así como el control de asma, se indica en la Tabla 9.

PERSISTENCIA Y SEVERIDAD		FRECUENCIA	PORCENTAJE
<b>RINITIS</b>			
Intermitente	Leve	19	17.92%
	Moderada- Severa	45	42.45%
Persistente	Leve	19	17.92%
	Moderada- Severa	23	21.7%
<b>ASMA</b>			
Intermitente		23	27.71%
Persistente	Leve	25	30.12%
	Moderada	34	40.96%
	Severa	1	1.2%
<b>CONTROL DE ASMA</b>			
Controlada		49	59%

Parcialmente controlada	33	39.8%
No controlada	1	1.2%

Tabla 9: Distribución de persistencia y severidad de rinitis y asma, y de control de asma, de la población en estudio

### 13. Perfil de sensibilización

Se realizó un perfil de sensibilización a neumoalérgenos mediante pruebas cutáneas (prick test), observándose una predominancia de sensibilización a pólenes de gramíneas (74.1%), seguido de epitelio de gato (71.4%) y perro (50.9%).

El 41% de la población estuvo sensibilizada a más de 5 neumoalérgenos. En la Tabla 10 se describe el perfil de sensibilización según alérgeno usado y el número de sensibilizaciones de la población de estudio.

ALÉRGENOS TESTADO (PRICK TEST POSITIVO)	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Pólenes de gramíneas	83	74.1 %
Polen de olivo	51	45.5 %
Polen de ciprés	45	40.2 %
Profilina	15	13.4 %
Gato	80	71.4 %
Perro	57	50.9 %
Caballo	34	30.4 %
Ácaro de polvo	23	20.5 %
Alternaria	5	4.5 %
Otros alérgenos	31	27.7 %
NÚMERO DE SENSIBILIZACIONES	FRECUENCIA	PORCENTAJE
1	14	12.5 %
2	20	17.86 %
3	13	11.61 %
4	19	16.96 %
5	26	23.21 %
6	15	13.39 %
7	5	4.46 %

Tabla 10: Perfil de sensibilización y número de sensibilizaciones.

#### 14. Datos generales de la inmunoterapia subcutánea

##### 14.1. Según producto de inmunoterapia subcutánea

Se prescribieron 4 productos de ITSC: Avanz, Pangramin, Pharmalgen y Alutard. Todos los extractos de la casa comercial Alk-abelló (Madrid). La prescripción según tipo de ITSC por paciente, se describe en la Tabla 11.

PRODUCTO DE ITSC	FRECUENCIA	PORCENTAJE
AVANZ®	20	17.86 %
PANGRAMIN®	6	5.36 %
ALUTARD®	81	72.32 %
PHARMALGEN ®	5	4.46 %

Tabla 11: Descripción de ITSC por paciente, según producto de ITSC.

##### 14.2. Según alérgeno

Se pautaron alérgenos de pólenes (gramíneas, olivo, mix gramíneas- olivo, otros pólenes), animales (gato, perro, caballo), veneno de himenópteros (vespula spp, polistes dominulus). La prescripción según alérgeno por paciente, se describe en la Tabla 12.

ALÉRGENO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Gramíneas	18	16.07 %
Gramíneas+ Olivo	3	2.68 %
Olivo	1	0.89 %
Otros pólenes	3	2.68 %
Gato	52	46.43 %
Perro	24	21.43 %
Caballo	6	5.36 %
Polistes dominulus	1	0.89 %
Vespula spp	4	3.57 %

Tabla 12: Descripción de ITSC por paciente, según alérgeno.

##### 14.3. Según producto de inmunoterapia subcutánea y alérgeno

La prescripción de ITSC por paciente, según el alérgeno y producto de ITSC se, se describe en la Tabla 13.

Producto de ITSC/ Alérgeno	AVANZ	PANGRAMIN	ALUTARD	PHARMALGEN
Gramíneas	16	2		
Gramíneas+ Olivo	3			
Olivo	1			
Otros pólenes		3		
Gato		1	51	
Perro			24	
Caballo			6	
Polistes dominulus				1
Vespula spp				4
<b>TOTAL</b>	<b>20</b>	<b>6</b>	<b>81</b>	<b>5</b>

Tabla 13: Descripción de ITSC por paciente, según producto de ITSC y alérgeno.

### 15. Dosis de inmunoterapia subcutánea

Todas las dosis de ITSC fueron monitorizadas, tanto las dosis aplicadas en la fase de inicio con BI como las dosis aplicadas en fase de mantenimiento (sin BI).

En total, 543 dosis de inmunoterapia fueron aplicadas y monitorizadas. Las dosis con bomba de infusión fueron 470 dosis (86.56 %) y 73 dosis sin bomba de infusión (13.44 %).

15.1. Según uso o no de bomba de infusión y producto de inmunoterapia subcutánea. Tabla 14.

15.2. Según uso o no de bomba de infusión y alérgeno. Tabla 15.

15.3. Según uso o no de bomba de infusión, producto de inmunoterapia subcutánea y alérgeno. Tabla 16.

TIPO DE ITSC	USO DE BOMBA DE INFUSIÓN		TOTAL
	SI	NO	
AVANZ	78	18	96
PANGRAMIN	25	5	30
ALUTARD	345	45	390
PHARMALGEN	22	5	27
TOTAL	470	73	543

Tabla 14: Descripción de dosis con o sin bomba de infusión, según producto de ITSC.

ALÉRGENO	USO DE BOMBA DE INFUSIÓN		TOTAL
	SI	NO	
Gramíneas	70	17	87
Gramíneas+ Olivo	12	1	13
Olivo	4	2	6
Otros pólenes	13	2	15
Gato	225	33	258
Perro	96	10	106
Caballo	28	3	31
Polistes dominulus	4	0	4
Vespula spp	18	5	23
TOTAL	470	73	543

Tabla 15: Descripción de dosis con o sin bomba de infusión, según alérgeno.

Producto de ITSC/ Alérgeno	AVANZ	PANGRAMIN	ALUTARD	PHARMALGEN	TOTAL
<b>CON BOMBA DE INFUSIÓN</b>					
Gramíneas	62	8			70
Gramíneas+	12				12
Olivo					
Olivo	4				4
Otros pólenes		13			13
Gato		4	221		225
Perro			96		96
Caballo			28		28
Polistes dominulus				4	4
Vespula spp				18	18
TOTAL	78	25	345	22	470

<b>SIN USO DE BOMBA DE INFUSIÓN</b>					
Gramíneas	15	2			17
Gramíneas+	1				1
Olivo					
Olivo	2				2
Otros pólenes		2			2
Gato		1	32		33
Perro			10		10
Caballo			3		3
Polistes dominulus					0
Vespula spp				5	5
<b>TOTAL</b>	<b>18</b>	<b>5</b>	<b>45</b>	<b>5</b>	<b>73</b>

Tabla 16: Descripción de dosis CON o SIN bomba de infusión, según producto de ITSC y alérgeno.

## 16. Seguridad de la inmunoterapia subcutánea en pauta rush

### 16.1. Reacciones adversas por paciente

El análisis de seguridad en la población estudiada, observó una muy buena tolerancia a la ITSC en el 70.5% de los pacientes (79). Registrándose 66 dosis de ITSC (12.1%) con RAs en 33 pacientes (29.5%).

En general, la distribución de estas RAs fue diferente según el tipo de ITSC y/o según el tipo de alérgeno, sin hallar diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los casos.

El porcentaje más alto de RAs según tipo de ITSC, se observó con Pharmalgen (60%) y el más bajo con Alutard (25.9%), mientras que respecto al tipo de alérgeno, el índice más alto fue con el extracto de vespula spp (75 %) y el menor con extracto de perro (8.3 %).

Los alérgenos que no asociaron reacciones adversas, fueron olivo y polistes dominulus. Las RAs según tipo de ITSC y según tipo de alérgeno se detallan en la Tabla 17.

	REACCIÓN ADVERSA POR PACIENTE			
	SI		NO	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
<b>SEGÚN PRODUCTO DE ITSC</b>				
AVANZ	7	35 %	13	65%
PANGRAMIN	2	33.3 %	4	66.7%
ALUTARD	21	25.9 %	60	74.1 %
PHARMALGEN	3	60 %	2	40 %
TOTAL	33	29.5 %	79	70.5 %
<b>SEGÚN ALÉRGENO</b>				
Gramíneas	7	38.9 %	11	61.1 %
Gramíneas+ Olivo	1	33.3 %	2	66.7 %
Olivo	0	0	1	100 %
Otros pólenes	1	33.3 %	2	66.7 %
Gato	16	30.7 %	36	69.3 %
Perro	2	8.3 %	22	91.7 %
Caballo	3	50 %	3	50 %
Polistes dominulus	0	0	1	100 %
Vespula spp	3	75 %	1	25 %
Total	33	29.5 %	79	70.5 %

Tabla 17: Distribución de Reacciones Adversas por paciente, según producto de ITSC y según alérgeno.

## 16.2. Reacciones adversas por dosis

El análisis de seguridad según dosis, mostró diferencias estadísticamente significativas tanto por el tipo de inmunoterapia (p 0.005) como según alérgeno (p 0.000).

Las dosis con mayor porcentaje de RAs según el tipo de ITSC, se vio con Pharmalgen (29.6%), mientras el más bajo con Alutard (9.5%). Según el



alérgeno, las dosis con más alto porcentaje de RA fue visto con vespula spp (34.8%) y las más bajas fueron con perro (1.9%), caballo (9.7%) y gato (12.4%).

REACCIÓN ADVERSA POR DOSIS				
	SI		NO	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
<b>SEGÚN PRODUCTO DE ITSC</b>				
AVANZ	15	15.6 %	81	84.4 %
PANGRAMIN	6	20 %	24	80 %
ALUTARD	37	9.5 %	353	90.5 %
PHARMALGEN	8	29.6 %	19	70.4 %
TOTAL	66	12.1 %	477	87.9 %
<b>SEGÚN ALÉRGENO</b>				
Gramíneas	15	17.2 %	72	82.8 %
Gramíneas+ Olivo	2	15.4 %	11	84.6 %
Olivo	0	0	6	100 %
Otros pólenes	4	26.7 %	11	73.3 %
Gato	32	12.4 %	226	87.6 %
Perro	2	1.9 %	104	98.1 %
Caballo	3	9.7 %	28	90.3 %
Polistes dominulus	0	0	4	100 %
Vespula spp	8	34.8 %	15	65.2 %
Total	66	12.1 %	477	87.9 %

Tabla 18: Distribución de Reacciones Adversas por dosis, según producto de ITSC y según alérgeno.

### 16.3. Descripción de las reacciones adversas a la inmunoterapia específica

Las RAs monitorizadas y registradas en este estudio se dieron en 66 dosis de ITSC; de las cuales 40 fueron RLs, 25 RSs y 1 dosis asoció tanto RL como RS.

En adelante, para tener datos claros en este estudio, respecto al tipo de RA, sólo hablaremos tanto de RL como RS, por lo que la RA que presentó tanto RL como RS, será asignada en cada grupo como una reacción adicional a ambos casos.

Por tanto, las RAs reportadas durante todo el estudio fueron 41 RLs (7.5%) y 26 RSs (4.7%).

Según el uso o no de BI y según el tipo de ITSC, se describen las RLs y RSs por dosis, en la Tabla 19 y Tabla 20, respectivamente, además se describe las RLs Y RSs según el tipo de ITSC y alérgeno en la Tabla 21.

PRODUCTO DE ITSC	CON BOMBA DE INFUSIÓN			SIN BOMBA DE INFUSIÓN			TOTAL
	Dosis totales	Dosis con RL	% Dosis con RL/ Dosis Totales	Dosis totales	Dosis con RL	% Dosis con RL/ Dosis Totales	Dosis con RL
AVANZ	78	10	12.8%	18	1	5.5%	11
PANGRAMIN	25	6	24%	5	0	0	6
ALUTARD	345	17	4.9%	45	0	0	17
PHARMALGEN	22	7	31.8%	5	0	0	7
TOTAL	470	40	8.5%	73	1	1.3%	41

Tabla 19: Descripción de reacciones locales por dosis, según uso o no bomba de infusión y tipo de ITSC.

PRODUCTO DE ITSC	CON BOMBA DE INFUSIÓN			SIN BOMBA DE INFUSIÓN			TOTAL
	Dosis totales	Dosis con RS	% Dosis con RS/ Dosis Totales	Dosis totales	Dosis con RS	% Dosis con RS/ Dosis Totales	Dosis con RS
AVANZ	78	4	5.1%	18	0	0	4
PANGRAMIN	25	0	0	5	0	0	0
ALUTARD	345	18	5.2%	45	3	6.6%	21
PHARMALGEN	22	1	4.5%	5	0	0	1
TOTAL	470	23	4.9%	73	3	4.1%	26

Tabla 20: Descripción de reacciones sistémicas por dosis, según uso o no bomba de infusión y tipo de ITSC.

Producto de ITSC/ Alérgeno	AVANZ		PANGRAMIN		ALUTARD		PHARMALGEN	
	RL	RS	RL	RS	RL	RS	RL	RS
Gramíneas	9	4	2					
Gramíneas+ Olivo	2							
Otros pólenes			4					
Gato					12	21		
Perro					2			
Caballo					3			

Vespula spp							7	1
TOTAL	11	4	6	0	17	21	7	1

Tabla 21: Descripción de reacciones locales y reacciones sistémicas por dosis, según tipo de ITSC y alérgeno. RL: reacción local, RS: reacción sistémica.

#### 16.4. Reacciones Locales

##### 16.4.1. Características

Las características clínicas de las 41 RLs (7.5%), fueron induración, dolor, prurito, eritema. El síntoma más frecuente fue induración (87.8%) seguido de eritema (85.4%). Se describen las características de las RLs según el tipo de ITSC y su frecuencia, en la Tabla 22.

Los alérgenos implicados en el desarrollo de una RL, fueron el polen de gramíneas (Avanz, Pangramin), mix gramíneas- olivo (Avanz), otros pólenes (Pangramin), gato (Alutard), perro (Alutard), caballo (Alutard) y vespula spp (Pharmalgen).

Respecto al uso o no de BI, de las 41 RLs, 40 RLs se asociaron al uso de BI (8.5% de las 470 dosis con BI) y sólo 1 RL al no uso de BI (1.3% de las 73 dosis sin BI).

Producto de ITSC/ Síntoma	AVANZ	PANGRAMIN	ALUTARD	PHARMALGEN	TOTAL	
					Frecuencia	Porcentaje (n= 41)
INDURACIÓN	9	6	15	6	36	87.8%
DOLOR	7	3	8	2	20	48.78%
PRURITO	9	3	8	6	26	63.41%
ERITEMA	10	5	13	7	35	85.37%

Tabla 22: Descripción y frecuencia de síntomas de las reacciones locales, según tipo de ITSC.

##### 16.4.2. Tiempo de inicio

La gran mayoría de las RLs fueron de inicio tardía (90.2%), excepto 4 RLs con Avanz gramíneas que fueron de inicio inmediato (9.8%).

Las RLs tardías fueron 7 con Avanz (5 con gramíneas y 2 con mix gramíneas-olivo), 6 con Pangramin (2 con gramíneas y 4 con otros pólenes), 17 con Alutard (12 con gato, 2 con perro y 3 con caballo) y 7 con Pharmedin (7 con vesícula spp).

#### **16.4.3. Intensidad**

El 85% de las RLs fueron de intensidad leve (35), mientras que las restantes de intensidad moderada (6). No se reportaron RLs de intensidad severa.

#### **16.4.4. Tiempo de duración**

El tiempo de duración de las RLs tuvo una media de 57.8 horas con una desviación típica (DT) de 48.1 (IC 95% 42.4- 73.1), y una mediana de 48 horas, donde la mínima fue de 6 horas y máxima de 192 horas (IC 95% 27.3- 48).

#### **16.4.5. Tratamiento**

Sólo el 10% de las RLs (4) requirieron tratamiento con antihistamínicos orales, con resolución mediata, el resto de RLs cedieron sin medicación.

### **16.5. Reacciones sistémicas**

#### **16.5.1. Características**

Los síntomas más frecuentes en las 26 RSs (4.7%), fueron rinitis (57.7%) y asma (57.6%), seguido de conjuntivitis (34,6%), urticaria (26.9%), angioedema (19.23%), y otros síntomas (23.1%). No se reportó ningún caso de shock anafiláctico ni hipotensión.

Se observó que el 50% de RSs con Avanz presentaron urticaria, mientras que el 71.4% de RSs con Alutard presentaron tanto rinitis como asma. La única RS con Pharmalgen presentó angioedema. Estos datos muestran diferencias clínicas, en la incidencia de síntomas de las RSs según el tipo de ITSC, sin obtener diferencias estadísticamente significativas.

Los alérgenos implicados en el desarrollo de una RS, fueron sólo el polen de gramíneas (Avanz), gato (Alutard) y vespula spp (Pharmalgen). Se describen, las características de las RSs según el tipo de ITSC y según el alérgeno en la Tabla 23.

Respecto al uso o no de BI, de las 26 RSs, 23 RSs se asociaron al uso de BI (4.9% de las 470 dosis con BI) y 3 RSs sin uso de BI (4.1% de las 73 dosis sin BI).

	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%
<b>SEGÚN PRODUCTO DE ITSC</b>						
<b>SÍNTOMA</b>	<b>AVANZ (n= 4)</b>		<b>ALUTARD (n= 21)</b>		<b>PHARMALGEN (n= 1)</b>	
Rinitis			15	71.4%		
Asma			15	71.4%		
Conjuntivitis			9	42.9%		
Urticaria	2	50%	5	23.8%		
Angioedema	1	25%	3	14.3%	1	100%
Otros	2	50%	4	19.1%		
<b>SEGÚN ALÉRGENO</b>						
<b>SÍNTOMA</b>	<b>GRAMÍNEAS (n= 4)</b>		<b>GATO (n= 21)</b>		<b>VESPULA SPP (n= 1)</b>	
Rinitis			15	71.4%		
Asma			15	71.4%		
Conjuntivitis			9	42.9%		
Urticaria	2	50%	5	23.8%		
Angioedema	1	25%	3	14.3%	1	100%
Otros	2	50%	4	19.1%		

Tabla 23: Frecuencia y porcentaje de síntomas de las RSs, según el tipo de ITSC y según el alérgeno.

#### 16.5.2. Tiempo de inicio

Se reportaron 20 RSs inmediatas (76.9%), y 6 RSs tardías (23.1%). Las RSs inmediatas (20) fueron 2 con Avanz (ambas con gramíneas) y 18 con Alutard (todas con gato). Así las RSs tardías (6) también se dieron 2 con Avanz (gramíneas) y 3 con Alutard (gato), además de 1 con Pharmalgen (vespula spp).

#### 16.5.3. Intensidad

Se reportaron 17 RSs de grado I y 9 RSs de grado II. No se reportaron RSs de grado 3 ni grado 4, ni shock anafiláctico. La descripción del grado de intensidad de las RSs según ITSC y alérgeno, y según síntoma, se observa en la Tabla 24.

	GRADO DE RS	
	Grado I	Grado II
<b>SEGÚN ITSC Y ALÉRGENO</b>		
AVANZ Gramíneas	3	1
ALUTARD Gato	12	9
PHARMALGEN Vespula spp	1	
<b>SEGÚN SÍNTOMA</b>		
Rinitis	8	7
Asma	7	8
Conjuntivitis	3	6
Urticaria	3	4
Angioedema	2	3
Otros	4	2

Tabla 24: Descripción de grado de intensidad de RS, según producto de ITSC y alérgeno, y según síntoma.

#### 16.5.4. Tiempo de duración

La media de duración de las RSs fue de 7.8 horas, con una DE de 18.8 (IC 95% 0.15- 15.4), mientras que la mediana fue de 2 horas, con una mínima de 1 hora y máxima de 96 horas (CI 95% 1.6- 4).

#### **16.5.5. Tratamiento**

Todas las RSs (26) fueron controladas y resueltas, 23 de éstas requirieron tratamiento farmacológico (88.5%).

La familia farmacológica más utilizada para el control y tratamiento de una RS, fueron los antihistamínicos. Así mismo se requirieron otros fármacos, como  $\beta_2$  agonistas inhalados, corticoides sistémicos y adrenalina IM.

Los nombres de los fármacos utilizados en las RSs que requirieron tratamiento (23), fueron:

- Antihistamínicos, en el 100% de RSs tratadas (23).
  - o Cetirizina 10mg (VO), en el 60.9% de RSs tratadas (14).
  - o Polaramine 5mg/ml (principio activo: Dexclorfeniramina maleato) (IM), en el 39.1% de RSs tratadas (9).
- $\beta_2$  agonista, en el 52.2% de RSs tratadas (12).
  - o Terbasmin Turbuhaler (principio activo: Terbutalina; 500mcg/ inhalación), 2 inhalaciones (polvo seco), según se precisase. (Vía inhalada)
- Corticoide Sistémico, en el 43.5% de RSs tratadas (10).
  - Urbason (principio activo: metilprednisolona) (IM)
- Adrenalina 1mg/ml, habitualmente 0,33- 0,5 ml (IM), en el 39.1% de RSs tratadas (9).

#### **16.6. Factores de riesgo asociados al desarrollo de una reacción adversa a la inmunoterapia específica**

Se valoró la posible existencia de factores de riesgo asociados a las RAs de la ITSC, tanto RLs como RSs. Los factores de riesgo estudiados fueron: presencia o no del diagnóstico de asma, severidad del asma y control de asma.

Se observó una mayor tendencia de desarrollo de una RL como de una RS a la ITSC, en pacientes con diagnóstico de asma (71.4%, 71,4% respectivamente), y con un asma moderado persistente (46.7%, 40% respectivamente). Además los pacientes con mal control de asma presentaron mayor tendencia a desarrollar una RS (60%) a la ITSC. Este análisis no obtuvo significación estadística, en la Tabla 25 se muestra el análisis de los factores de riesgo asociados a la seguridad de la ITSC.

FACTOR DE RIESGO ASOCIADO		REACCIÓN LOCAL				REACCIÓN SISTÉMICA			
		SI		NO		SI		NO	
<b>Diagnóstico de Asma</b>	Sí	15	71.4%	68	74.7%	10	71.4%	73	74.5%
	No	6	28.6%	23	25.3%	4	28.6%	25	25.5%
<b>Severidad de Asma</b>	Intermitente	6	40%	17	25%	3	30%	20	27.4%
	Leve persistente	2	13.3%	23	33.8%	3	30%	22	30.1%
	Moderado persistente	7	46.7%	27	39.7%	4	40%	30	41.1%
	Severo persistente	0	0%	1	1.5%	0	0%	1	1.4%
<b>Control de Asma</b>	Controlado	7	50%	40	60.6%	4	40%	43	61.4%
	Parcialmente Controlado	7	50%	25	37.9%	6	60%	26	37.1%
	No controlado	0	0%	1	1.5%	0	0%	1	1.5%

Tabla 25: Asociación de posibles factores de riesgo con el desarrollo de una RA a la ITSC.



## RESULTADOS EN PACIENTES ALÉRGICOS A ANIMALES

La población total e inicial de este estudio fue 112 pacientes, quienes fueron pacientes alérgicos a pólenes, animales y veneno de himenópteros. A todos estos pacientes se valoró la seguridad de la ITSC, descrita anteriormente.

En adelante, analizaremos el grupo de pacientes alérgicos a animales que recibieron la ITSC Alutard a gato, perro y caballo (81 pacientes), según correspondía. Valorando el perfil molecular a gato, perro o caballo, y sus implicancias en la seguridad; así como la eficacia clínica en los pacientes que recibieron Alutard gato o perro.

Todos los pacientes que recibieron Alutard con epitelio de animales fueron 81 (51 con gato, 24 con perro y 6 con caballo), de los cuales:

- Se analizó el diagnóstico molecular en 65 pacientes alérgicos a gato, perro caballo (42 con gato, 19 con perro y 4 con caballo). Los pacientes no analizados, se dio por motivos ajenos al estudio, dependientes del laboratorio de análisis clínicos de nuestro hospital, sin poder obtener datos de las muestras sanguíneas.
- Se analizó la eficacia clínica en 66 pacientes alérgicos a gato o perro (con gato y con perro).

Todos estos pacientes alérgicos a animales, contaron con pruebas cutáneas positivas e Ig E positiva a caspa de gato, perro o caballo, según correspondía.

### 17. Diagnóstico molecular

#### 17.1. Descripción del perfil molecular a alérgenos de gato, perro, caballo

Se midió la Ig E específica a alérgenos recombinantes, de gato, perro y caballo, según correspondía; disponibles comercialmente a la actualidad (Gato: Fel d 1,

Fel d 2, Fel d 4; Perro: Can f 1, Can f 2, Can f 3, Can f 5; Caballo: Equ c 1, Equ c 3) y según los métodos descritos de InmunoCAP (38) e ISAC microarray (27).

Los datos para el análisis del perfil molecular (65 pacientes), fueron obtenidos en 42 pacientes que recibieron Alutard gato, 19 pacientes con Alutard perro y 4 pacientes con Alutard caballo.

El alérgeno de gato que predominó en los pacientes alérgicos a gato fue Fel d 1 (83.3%), seguido de Fel d 4 (50%) y Fel d 2 (26.2%), ésta última en menor proporción. Cinco pacientes alérgicos a gato (12%) con Ig E positiva a caspa de gato, no reconoció ninguno de los 3 alérgenos testados (disponibles comercialmente en la actualidad).

El alérgeno de perro reconocido por la mayoría de pacientes alérgicos a perro fue Can f 1 (79%), seguido por Can f 5 (63.2%), Can f 2 (47.4%), y en menor porcentaje por Can f 3 (26.3%). Todos los pacientes alérgicos a perro reconocieron al menos uno de los 4 alérgenos testados.

El alérgeno de caballo reconocido predominante en nuestro reducido grupo de pacientes alérgicos a caballo, fue Equ c 1 (75%), mientras Equ c 3 (25%) con similar porcentaje a las albúminas de gato como perro. Uno de los 4 pacientes alérgicos a caballo (25%) no reconoció alérgeno alguno.

Se observó monosensibilización a Fel d 1 en 12 pacientes (28.6%), Can f 5 en 4 pacientes (21.1%), Equ c 1 en 2 pacientes (50%). No se encontró monosensibilización a Fel d 2, Can f 1, Can f 2, Can f 3 ni Equ c 3.

Los valores numéricos de la cuantificación de alérgenos de gato, perro y caballo se muestran en la Tabla 26, Tabla 27, Tabla 28, respectivamente. Además se

precisa el método realizado y su respectiva unidad (kU/l para InmunoCAP e ISU para ISAC microarray).

Paciente	Alérgenos de Gato			TÉCNICA DE ANÁLISIS
	Fel d 1	Fel d 2	Fel d 4	InmunoCAP (0.35 kU/l) ISAC (>0.3 ISU)
4	0	0	0	ISAC
5	0,3	0	0	ISAC
6	16	0	5,8	ISAC
7	16	0	0,4	ISAC
8	>100	3,41	>100	InmunoCAP
9	0	0	0	ISAC
11	0,9	0	3	ISAC
13	69,3	0,49	0	InmunoCAP
15	0	0,8	1,5	ISAC
17	9,1	0	0	ISAC
18	0	0	0,6	ISAC
19	0,4	0	5,4	ISAC
20	2,71	1,85	8,62	InmunoCAP
22	0	0	0	ISAC
24	30,6	0	63,8	InmunoCAP
27	95,8	0	9,37	InmunoCAP
30	35,1	0	25,5	InmunoCAP
32	0,64	0	0	InmunoCAP
33	7	0	22	ISAC
34	0	0	0	ISAC
37	57	0	0	InmunoCAP
38	6	4,3	11	ISAC
39	3,91	0	0	InmunoCAP
44	14	4,4	0	ISAC
46	4,69	8,68	0	InmunoCAP
47	4,01	0	0,68	InmunoCAP
49	51,6	0	0	InmunoCAP
50	20	3,5	16	ISAC
51	5,77	0	20,1	InmunoCAP
52	15,2	0	0,91	InmunoCAP
55	35,8	0	0	InmunoCAP
56	48,6	0,42	0	InmunoCAP

57	0	0	0	InmunoCAP
58	33	0	24	ISAC
60	72,8	41,3	30,2	InmunoCAP
61	4,4	0	0	InmunoCAP
63	6,89	0	0	InmunoCAP
64	1,05	0	4,02	InmunoCAP
65	6,94	0	0	InmunoCAP
66	17,8	0	0	InmunoCAP
67	10,4	1,35	4,88	InmunoCAP
68	19,4	0	0	InmunoCAP

Tabla 26: Perfil molecular de alérgenos de gato.

Paciente	Alérgenos de Perro				TÉCNICA DE ANÁLISIS
	Can f 1	Can f 2	Can f 3	Can f 5	InmunoCAP (0.35 kU/l) ISAC (>0.3 ISU)
2	0	0	0	13	ISAC
3	0	0	0	59	InmunoCAP
12	5,47	0	0	75,4	InmunoCAP
14	13,4	8,18	0	16	InmunoCAP
21	0,5	0,5	0,8	0	ISAC
23	0	0	0	17	ISAC
25	0,79	3,19	0	0	InmunoCAP
26	1	0	0	28	ISAC
28	6,7	3,6	0	0	ISAC
31	6,6	3,6	1,4	0	ISAC
35	1,6	1,4	0	0,9	ISAC
36	12,9	9,22	0,51	>100	InmunoCAP
42	4,2	1,2	0	0	ISAC
43	2,3	0	0	0,3	ISAC
45	2,96	2,81	3,37	0	InmunoCAP
48	3,3	0	6,7	0	InmunoCAP
53	0	0	0	55	ISAC
54	10,9	0	0	5,82	InmunoCAP
59	37,7	0	0	12,5	InmunoCAP

Tabla 27: Perfil molecular de alérgenos de perro.

Paciente	Alérgenos de Caballo		TÉCNICA DE ANÁLISIS
	Equ c 1	Equ c 3	InmunoCAP (0.35 kU/l) ISAC (>0.3 ISU)
62	2,88	4,43	InmunoCAP
69	0,83	0	InmunoCAP
70	6,59	0	InmunoCAP
71	0	0	InmunoCAP

Tabla 28: Perfil molecular de alérgenos de caballo.

## 17.2. Diagnóstico molecular y perfil de seguridad de la inmunoterapia subcutánea Alutard con extracto de gato, perro o caballo

Se buscó la posible asociación del perfil molecular a alérgenos de animales con el desarrollo de RAs a la ITSC Alutard a gato, perro o caballo, respectivamente. Esta valoración se realizó mediante el número de alérgenos sensibilizados (número de positividad a alérgenos animales), como de la cuantificación del valor de las diferentes Ig E específicas (alérgenos de gato, perro o caballo).

### 17.2.1. Según el número de alérgenos sensibilizados

Los pacientes alérgicos a gato (42) con o sin RAs (0, 1, 2, 3, 4 incluso), no mostraron asociación estadísticamente significativa a ningún perfil de sensibilización a alérgenos de gato ( $p$  0.723), ni tampoco tendencia a mayor desarrollo de RAs. Los datos se muestran en la Tabla 29.

En el caso, de los pacientes alérgicos a perro (19), sólo se reportaron 2 RAs en 2 pacientes, siendo datos muy escasos para lograr un buen análisis. Ambas RAs fueron RLs, que no se vieron asociadas a ningún perfil de sensibilización ( $p$  1.0), ni tendencia. No se reportó ninguna RS a la ITSC Alutard perro. Los datos se muestran en la Tabla 29.

En el grupo de pacientes alérgicos a caballo, el reducido número de pacientes genera un pobre análisis. A pesar de ello, se reportaron 3 RAs siendo todas RLs,

con una nula asociación con el perfil molecular respectivo (p 1.0), ni tendencia. No se reportó ninguna RS a a ITSC Alutard caballo. Los datos se muestran en la Tabla 29.

Al obtener los resultados previos, ninguna asociación de RAs a la ITSC Alutard con el perfil molecular de cada especie animal, se realizó un análisis conjunto de los 3 grupos de alérgenos (gato, perro, caballo) con el número de RAs, sin lograr una asociación estadísticamente significativa (p 0.848) ni tendencia. Los datos se muestran en la Tabla 29.

NÚMERO DE ALÉRGENOS SENSIBILIZADOS	NÚMERO DE REACCIONES ADVERSAS (%)				
	Ninguna	1	2	3	4
<i>Alérgenos de gato</i>					
1	10 (37%)	1 (20%)	2 (33.3%)		
2	10 (37%)	2 (40%)	3 (50%)	2 (100%)	1 (50%)
3	3 (11.1%)	2 (40%)	1 (16.7%)		
Alérgeno/s desconocido/s	4 (14.9%)				1 (50%)
TOTAL	27	5	6	2	2
<i>Alérgenos de perro</i>					
1	4 (23.5%)				
2	8 (47.1%)	1 (50%)			
3	4 (23.5%)	1 (50%)			
4	1 (5.9%)				
TOTAL	17	2			
<i>Alérgenos de caballo</i>					
1	1 (50%)	1 (50%)			
2		1 (50%)			
Alérgeno/s desconocido/s	1 (50%)				
TOTAL	2	2			
<i>Alérgenos de gato, perro y caballo</i>					
1	15 (79%)	2 (10.5%)	2 (10.5%)		
2	18 (64.3%)	4 (14.3%)	3 (10.7%)	2 (7.1%)	1 (3.6%)
3	7 (63.6%)	3 (27.3%)	1 (9.1%)		
4	1 (100%)				

<b>Alérgeno/s desconocido/s</b>	5 (83.3%)				1 (16.7%)
<b>TOTAL</b>	46	9	6	2	2

Tabla 29: Número de pacientes con 0, 1, 2, 3 o 4 reacciones adversas a la ITSC Alutard, según el número de alérgenos sensibilizados a gato, perro, caballo o alérgeno de cualquier especie animal. (p 0.723, p 1.0, p 1.0, p 0.848; respectivamente)

Se buscó la asociación del perfil molecular asociado al desarrollo de RL o RS, en el grupo de pacientes alérgicos a gato, al ser un mayor número de pacientes. Como en el análisis previo con RAs en general, no se objetivaron datos que muestren una asociación estadísticamente significativa (RL: p=0.688, RS: p=0.95) ni tendencia alguna con el perfil molecular a alérgenos de gato. No se realizó con pacientes alérgicos a perro ni caballo, ya que sólo se reportaron 2 RLs en ambos casos, siendo un número muy escaso para un correcto análisis. Los datos se muestran en la Tabla 30.

<b>NÚMERO DE ALÉRGENOS DE GATO SENSIBILIZADOS</b>	<b>REACCIÓN LOCAL</b>		<b>REACCIÓN SISTÉMICA</b>	
	<b>SI</b>	<b>NO</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>
<b>1</b>	1 (7.7%)	12 (92.3%)	3 (23.1%)	10 (76.9%)
<b>2</b>	4 (22.2%)	14 (77.8%)	4 (22.2%)	14 (77.8%)
<b>3</b>	1 (16.7%)	5 (83.3%)	2 (33.3%)	4 (66.7%)
<b>Alérgeno/s desconocido/s</b>	0	5 (100%)	1 (20%)	4 (80%)
<b>TOTAL</b>	6	36	10	32

Tabla 30: Número de pacientes alérgicos (%) a gato, con presencia o no de RLs o RSs a la ITSC Alutard gato, según el número de alérgenos de gato sensibilizados. (RL: p 0.688, RS: 0.95)

### 17.2.2. Según la cuantificación de Ig E

La cuantificación de Ig E específica a los alérgenos recombinantes fue realizada mediante 2 métodos: InmunoCAP e ISAC microarray. Estos 2 métodos cuentan con 2 unidades de medida diferente, que no son cuantitativamente equiparables. Ante este inconveniente, y poder tener pérdida de potencia del estudio si dividimos en 2 grupos de medida, decidimos agrupar las unidades de medida con el objetivo de incluir la máxima cantidad de pacientes. Los valores de Ig E, según los valores descritos en el Anexo 2, fueron asignados a 2 grupos:

- Negativo o bajo:  $< 0.7$  kU/l para InmunoCAP (Indetectable, Débil positivo) y  $< 1$  ISU para ISAC microarray (Indetectable, Bajo).
- Moderado o alto:  $\geq 0.7$  kU/l para InmunoCAP (positivo moderado, positivo alto, positivo elevado, positivo muy elevado), y  $\geq 1$  ISU para ISAC microarray (moderado, alto y muy alto)

Con la clasificación antes mencionada, asociada o no al desarrollo de una RA a la ITSC Alutard, se observó que en el grupo de pacientes alérgicos a gato con niveles moderados- altos de IgE específica a alérgenos de gato, presentaron una tendencia a desarrollar una RA a la ITSC Alutard (93.3%), tanto RL (100%) como RS (90%), sin lograr significación estadística. Los datos se muestran en la Tabla 29 y Tabla 30.

Se realizó un análisis similar en pacientes alérgicos a perro y caballo, respecto a sus alérgenos correspondientes, sin lograr diferencias estadísticamente significativa ( $p=0.105$ ,  $p= 1.0$ , respectivamente). Cabe resaltar, que en ambos casos, los pacientes analizados son muy pocos (2 RAs (RLs) en 19 pacientes con ITSC Alutard perro y 2RAs (RLs) en 4 pacientes con Alutard caballo), por lo que este análisis cuenta con muy baja potencia. Respecto a tendencias, se observó que en los 2 pacientes alérgicos a caballo que desarrollaron una RA, se observó una similar tendencia que en pacientes alérgicos a gato, ambos



contaron con valores moderados- altos de IgE a alérgeno de caballo. Los datos se muestran en la Tabla 29.

Así mismo, se buscó la presencia o no de asociación del desarrollo de una RA con los valores cuantitativos de IgE a todos los alérgenos de animales testados (gato, perro, caballo), sin encontrar asociación alguna ( $p= 0.71$ ). Se realizó el mismo análisis por separado, tanto para RL ( $p= 1.0$ ) como para RS ( $p= 1.0$ ), sin conseguir diferencias estadísticamente significativas ni tendencias. Los datos se muestran en la Tabla 31 y Tabla 32.

Cuantificación de Ig E	REACCIÓN ADVERSA	
	SI	NO
<b><i>Alérgenos de Gato</i></b>		
Negativo/ bajo	1 (6.7%)	7 (26%)
Moderado/ alto	14 (93.3%)	20 (74%)
<b><i>Alérgenos de Perro</i></b>		
Negativo/ bajo	1 (50%)	0
Moderado/ alto	1 (50%)	17 (100%)
<b><i>Alérgenos de Caballo</i></b>		
Negativo/ bajo	0	1 (50%)
Moderado/ alto	2 (100%)	1 (50%)
<b><i>Todos los alérgenos</i></b>		
Negativo/ bajo	2 (20%)	8 (80%)
Moderado/ alto	17 (30.9%)	38 (69.1%)

Tabla 31: Número de pacientes alérgicos a gato, perro o caballo, con o sin reacción adversa asociados a la cuantificación de IgE a alérgenos de gato, perro, caballo y todos los alérgenos de animales, según correspondía. ( $p= 0.222$ ,  $p= 0.105$ ,  $p= 1.0$ ,  $p= 0.71$ )

Cuantificación de Ig E	REACCIÓN LOCAL		REACCIÓN SISTÉMICA	
	SI	NO	SI	NO
<b><i>Alérgenos de Gato</i></b>				
Negativo/ bajo	0	8 (22.2%)	1 (10%)	7 (21.9%)
Moderado/ alto	6 (100%)	28 (77.8%)	9 (90%)	25 (78.1%)

Tabla 32: Número de pacientes alérgicos a gato, con o sin reacción local o reacción sistémica asociados a la cuantificación de Ig E a alérgenos de gato. (p 0.576, p 0.655)

En conclusión, el análisis de la asociación del perfil molecular de alérgenos de animales con la seguridad de la ITSC Alutard, no mostró asociación alguna con significación estadística. Sólo se pudo observar una ligera tendencia de presencia de valores moderados a altos de Ig E específica a alérgenos de gato en los pacientes con alguna RA a la ITSC.

#### **18. Eficacia de la inmunoterapia subcutánea Alutard con extracto de gato o perro.**

De los 71 pacientes incluidos en este nuevo análisis, se decidió excluir a los 5 pacientes que recibieron la ITSC Alutard caballo, por ser un número reducido para valorar eficacia clínica. De la población resultante (66 pacientes), 4 pacientes alérgicos a gato decidieron abandonar el estudio voluntariamente, en cuanto llegaron a la fase de mantenimiento y continuar con el tratamiento de ITSC en su centro de salud, sin suspenderla. Por lo que, la nueva población de estudio para la eficacia clínica, fueron 62 pacientes: 42 recibieron ITSC Alutard gato y 20 ITSC Alutard perro.

Once pacientes no concluyeron el estudio de eficacia clínica, de los cuales, 4 pacientes antes de llegar al 6º mes de la ITSC (paciente 20, 27, 49, 63), y 7 pacientes antes de llegar a los 12 meses de la ITSC (paciente 1, 3, 6, 13, 32, 48, 50). Los motivos por los cuales, estos pacientes no concluyeron el estudio, se detallan en la Tabla 33.

Paciente	ITSC Alutard	Motivo	Decisión	Conclusión anterior a:
1	Gato	Viaje al extranjero	paciente	12 meses
3	Perro	Pérdida de contacto	-	12 meses
6	Gato	No disponibilidad de tiempo	paciente	12 meses
13	Gato	Distancia al hospital	paciente	12 meses
20	Gato	Tolerancia a la ITSC (RS)	médico	6 meses
27	Gato	Exacerbación asmática	médico	6 meses
32	Gato	Abandono de contacto con gato	paciente	12 meses
48	Perro	No disponibilidad de tiempo	paciente	12 meses
49	Perro	Pérdida de contacto	-	6 meses
50	Gato	Viaje al extranjero	paciente	12 meses
63	Gato	Tolerancia a la ITSC (RS)	paciente	6 meses

Tabla 33: Motivos de abandono o suspensión de la ITSC Alutard a lo largo del estudio.

Finalmente, los datos analizados para eficacia clínica, que se detallarán en adelante, excluye:

- Los datos de los pacientes 16, 62, 69, 70, 71, quienes recibieron ITSC Alutard caballo.
- Los datos de los pacientes 9, 32, 48, 59, decidieron abandonar el estudio al inicio de la fase de mantenimiento, todos con ITSC Alutard gato.

Por tanto, los datos de estos pacientes fueron retirados de los análisis respectivos y de las Tablas a mostrar en adelante.

Los análisis realizados fueron globales para la ITSC Alutard, incluyendo pacientes con la ITSC Alutard gato, como con la ITSC Alutard perro, para las pruebas de función pulmonar como para los cuestionarios. Posteriormente se comparó los datos entre la ITSC Alutard gato con la ITSC Alutard perro, con la finalidad de buscar diferencias entre los extractos alérgicos (gato vs perro).

## 18.1. Pruebas de función pulmonar

### 18.1.1. Espirometría

La espirometría fue realizada en 55, 53 y 51 pacientes al inicio, 6 y 12 meses de la ITSC Alutard. La espirometría basal fue normal en la mayoría de los pacientes con asma. En todas las espirometrías realizadas, se analizaron los valores cuantitativos (ml) y porcentuales (%) de la CVF y VEMS, así como el cociente VEMS/CVF, los cuales son detallados en la Tabla 34.

Paciente	ESPIROMETRÍA														
	INICIAL					6 MESES					12 MESES				
	FVC (%)	FVC (ml)	FEV1 (%)	FEV1 (ml)	FEV1/FVC	FVC (%)	FVC (ml)	FEV1 (%)	FEV1 (ml)	FEV1/FVC	FVC (%)	FVC (ml)	FEV1 (%)	FEV1 (ml)	FEV1/FVC
1	89,0	3,6	81,7	2,9	80,0	NR	NR	NR	NR	NR	89,0	3,6	80,0	2,8	78,0
2	105,0	5,8	87,0	4,1	69,0	NR	NR	NR	NR	NR	110,0	6,1	92,4	4,2	70,1
3	102,0	3,9	93,0	3,1	79,0	99,3	3,8	93,3	3,1	82,0	99,0	3,8	82,5	2,7	72,6
4	97,5	2,9	95,3	2,4	84,4	100,7	2,9	99,4	2,5	85,2	102,3	2,9	100,5	2,5	84,7
5	115,0	5,1	104,8	4,0	79,7	112,9	4,9	108,1	4,1	83,7	112,9	4,9	108,1	4,1	83,7
6	85,9	4,1	80,6	3,1	76,0	98,7	4,7	96,5	3,7	78,9					
7	99,0	5,2	101,0	4,4	86,0	103,0	5,4	105,0	4,6	85,0	102,0	5,3	106,0	4,6	86,0
8	NR	NR	NR	NR	NR	88,0	5,3	83,0	4,1	78,0	89,0	5,3	84,0	4,1	77,0
10	111,1	6,1	107,6	5,0	81,3	118,0	6,5	114,0	5,3	81,0	117,5	6,5	100,3	4,6	71,7
11	NR	NR	NR	NR	NR	99,2	5,2	89,2	4,0	75,5	112,0	5,9	100,7	4,4	75,4
12	92,6	3,6	95,0	3,2	90,0	89,9	3,4	87,0	2,9	84,5	93,6	3,6	97,9	3,3	91,2
13	99,6	4,5	87,0	3,2	70,4	108,0	4,9	122,0	4,4	90,0					
14	71,6	2,8	78,1	2,5	91,2	77,7	3,0	73,6	2,4	79,0	86,0	3,3	88,0	2,9	86,0
15	96,6	2,3	73,5	1,5	64,5	113,7	2,8	92,5	1,9	69,0	114,0	2,7	97,0	2,0	71,8
17	104,6	5,9	107,1	5,1	85,6	123,2	6,9	117,3	5,5	79,3	125,0	7,0	118,0	5,5	79,0
18	101,6	4,0	102,2	3,5	87,6	102,0	4,0	102,0	3,4	87,1	99,0	3,8	95,0	3,2	83,8
19	98,2	3,8	87,1	2,9	77,5	103,0	4,0	94,8	3,2	80,0	106,0	4,1	92,0	3,1	75,4
20															
21	127,0	4,2	105,0	3,0	71,6	129,9	4,3	104,0	3,0	68,9	128,0	4,2	101,8	2,9	68,4
22	101,7	3,6	98,7	3,1	84,7	99,2	3,5	97,8	3,0	86,0	98,8	3,5	100,2	3,1	88,4
23	93,9	4,8	86,9	3,7	78,1	94,0	4,8	86,6	3,7	77,1	91,5	4,6	84,5	3,6	77,3
24	92,2	3,5	63,0	2,1	59,4	92,0	3,4	58,0	1,9	55,0	99,0	3,7	68,0	2,2	59,9
25	92,0	3,6	99,0	3,3	91,3	NR	NR	NR	NR	NR	96,0	3,9	98,0	3,5	89,0
26	116,8	5,9	87,9	3,7	62,5	114,3	5,8	86,3	3,6	62,6	122,4	6,2	97,8	4,1	66,0
27															
28	81,8	2,8	83,0	2,5	88,1	87,8	3,0	86,4	2,6	85,3	85,0	2,9	88,0	2,6	89,5
29	115,6	6,4	115,0	5,4	83,3	118,2	6,5	121,1	5,6	85,8	119,0	6,6	123,0	5,7	86,1
30	105,8	4,1	96,6	3,3	79,8	105,9	4,1	101,9	3,5	84,2	109,0	4,2	104,0	3,5	83,0
31	79,0	3,0	78,0	2,6	85,0	70,0	2,7	63,0	2,0	77,7	77,8	2,9	70,5	2,3	79,2
33	86,6	3,4	64,4	2,2	64,4	98,0	3,8	91,0	3,1	80,0	102,6	4,0	84,7	2,8	71,4
34	114,3	4,1	115,8	3,6	87,5	115,0	4,1	109,0	3,4	81,7	111,1	4,0	104,8	3,2	81,4
35	98,9	3,3	104,3	3,0	91,9	NR	NR	NR	NR	NR	97,4	3,2	105,0	3,1	94,0
36	110,0	3,0	95,8	2,2	74,4	109,0	3,0	100,0	2,3	78,2	100,0	2,7	87,0	2,0	74,0

37	105,0	5,5	97,0	4,2	76,0	94,0	4,9	79,0	3,4	69,0	85,0	4,7	61,0	2,8	59,0
38	111,3	4,3	101,4	3,4	79,6	102,0	3,9	77,0	2,6	66,0	115,0	4,4	116,0	3,9	87,0
39	112,0	6,3	116,0	5,4	86,3	114,0	6,4	117,0	5,4	86,0	104,0	5,8	105,0	4,9	84,0
40	103,0	3,4	96,0	2,8	80,0	99,0	3,3	89,0	2,5	77,0	NR	NR	NR	NR	NR
41	101,0	4,1	80,0	2,8	68,0	109,0	4,4	94,0	3,3	75,0	107,0	4,3	105,0	3,7	85,3
42	120,0	6,5	115,0	5,2	79,5	132,0	7,1	126,0	5,6	79,0	132,0	7,1	126,0	5,6	79,0
43	120,0	4,1	113,0	3,4	81,9	132,0	4,5	124,0	3,6	81,0	115,5	3,9	101,0	2,9	75,7
44	110,0	3,2	103,0	2,5	79,0	108,0	3,1	98,0	2,4	77,0	110,0	3,2	107,9	2,6	83,4
45	96,0	4,7	86,0	3,4	72,4	97,0	4,7	88,0	3,4	72,0	85,5	4,1	79,5	3,0	74,3
46	107,0	4,2	92,2	3,1	74,7	109,0	4,3	109,0	3,7	86,7	100,0	3,9	102,0	3,5	88,0
47	104,0	6,3	107,0	5,4	85,0	NR	NR	NR	NR	NR	99,0	6,0	103,0	5,2	86,0
49															
50	111,0	4,9	102,0	3,9	80,0	115,0	5,0	112,0	4,3	86,0					
51	97,0	3,3	75,0	2,2	67,0	107,0	3,6	88,0	2,6	71,0	82,6	2,8	71,7	2,1	75,3
52	117,0	6,6	105,0	4,9	74,0	116,8	6,6	108,0	5,0	76,2	NR	NR	NR	NR	NR
53	132,7	7,0	136,0	6,0	86,4	134,0	7,0	136,0	6,1	85,0	132,0	7,0	137,0	6,1	87,0
54	85,3	3,1	81,2	2,6	83,1	90,1	3,2	88,7	2,8	85,8	NR	NR	NR	NR	NR
55	116,4	6,3	110,9	4,9	78,4	128,0	6,9	125,0	5,6	80,0	116,3	6,3	115,0	5,1	81,3
56	107,2	5,4	107,3	4,5	83,0	105,0	5,2	105,0	4,4	83,4	96,7	4,8	88,2	3,6	75,5
57	96,4	2,8	105,7	2,6	93,0	108,0	3,1	105,0	2,6	82,0					
58	113,9	5,6	101,9	4,2	75,6	112,2	5,5	102,1	4,2	76,8	99,0	4,8	86,0	3,6	73,0
60	117,0	3,9	107,0	3,1	79,0	122,3	4,1	110,3	3,2	77,9	120,0	4,0	116,8	3,4	84,0
61	110,0	4,3	108,5	3,4	78,5	NR	NR	NR	NR	NR	95,3	3,7	98,5	3,1	82,1
63															
64	129,1	4,2	93,0	3,5	84,2	NR	NR	NR	NR	NR	124,9	4,0	110,0	3,4	85,0
65	109,8	3,4	85,4	2,4	72,2	118,0	3,6	107,0	2,7	75,4	114,0	3,5	101,0	2,9	82,0
66	101,7	2,8	99,0	2,0	72,0	124,0	3,4	96,0	2,5	74,0	111,0	3,0	101,0	2,3	78,0
67	100,0	3,5	102,6	3,0	86,1	95,0	3,3	105,1	2,9	88,0	104,0	3,6	95,1	3,0	84,6
68	107,1	4,1	NR	3,4	83,3	108,8	4,1	80,6	3,5	84,0	103,7	3,9	79,6	3,1	79,7

Tabla 34: Valores cuantitativos (ml) y porcentuales (%) de la espirometría inicial, 6 y 12 meses de la ITSC Alutard. NR: no realizado. : dato ausente por abandono o suspensión de la ITSC Alutard.

#### 18.1.1.1. Capacidad Vital Forzada (CVF)

##### 18.1.1.1.1. Por litros (L)

La CVF en L varió muy poco a lo largo de las 3 visitas. La valoración conjunta de las 3 visitas mostró diferencias significativas ( $p=0,0000$ ). La valoración entre visitas, sólo la diferencia entre la visita inicial y la visita del 6º mes, fue significativa ( $p=0,011$ ). Los datos se muestran en la Tabla 35.

#### **18.1.1.1.2. Por porcentaje (%)**

La CVF en % estuvo por encima del 100% en todas las medias y medianas. La valoración conjunta de las 3 visitas mostró diferencias significativas ( $p= 0,0000$ ). La valoración entre visitas, sólo la diferencia entre la visita inicial y la visita del 6º mes, fue significativa ( $p= 0,002$ ). Los datos se muestran en la Tabla 35.

#### **18.1.1.2. Volumen espiratorio máximo al primer segundo (VEMS)**

##### **18.1.1.2.1. En litros (L)**

El VEMS en L tuvo escasa variación a lo largo de las 3 visitas. La valoración conjunta de las 3 visitas mostró diferencias significativas ( $p= 0,0000$ ). La valoración entre visitas, sólo la diferencia entre la visita inicial y la visita del 6º mes, fue significativa ( $p= 0,023$ ). Los datos se muestran en la Tabla 35.

##### **18.1.1.2.2. En porcentaje (%)**

Las medias del VEMS en %, en las 3 visitas, muestra ciertas variaciones. La valoración conjunta de las 3 visitas mostró diferencias significativas ( $p= 0,0000$ ). La valoración entre visitas, sólo la diferencia entre la visita inicial y la visita del 6º mes, fue significativa ( $p= 0,009$ ). Los datos se muestran en la Tabla 35.

#### **18.1.1.3. Cociente VEMS/ CVF**

Los valores del cociente VEMS/ CVF presentaron una tendencia a incremento ligero con el paso de las visitas. La valoración conjunta de las 3 visitas mostró diferencias significativas ( $p= 0,0000$ ). La valoración entre visitas, no observó diferencias significativas entre las comparaciones de visitas, 0 y 6º mes ( $p= 0,5$ ) ni 6º y 12 º mes ( $p= 0,67$ ). Los datos se muestran en la Tabla 35.

ESPIROMETRÍA							
	MES	N	Media	DT	Mediana	Min	Max
<b>CVF (L)</b>							
	0	55	4,34	1,22	4,09	2,34	6,99
	6	53	4,42	1,26	4,12	2,67	7,13
	12	51	4,37	1,25	3,98	2,68	7,13
<b>CVF (%)</b>							
	0	55	103,58	11,92	104	71,6	132,7
	6	53	106,23	13,97	107	70	134
	12	51	103,97	13,28	102,6	77,8	132
<b>VEMS (L)</b>							
	0	55	3,44	1,03	3,18	1,51	6,04
	6	53	3,52	1,07	3,39	1,89	6,06
	12	51	3,47	1,02	3,16	1,97	6,11
<b>VEMS (%)</b>							
	0	55	96,39	13,94	98,7	63	136
	6	53	99,31	15,67	100	58	136
	12	51	97,37	14,96	100,2	61	137
<b>VEMS/ CVF</b>							
	0	55	79,15	7,77	79,62	59,4	93,04
	6	53	79,56	7,2	80	55	94,39
	12	51	79,71	7,57	81,25	59	94

Tabla 35: Parámetros descriptivos (en litros y porcentaje) de CVF, VEMS, cociente VEMS/CVF de la espirometría inicial, 6 y 12 meses de la ITSC Alutard. (Media, desviación típica (DT), mediana, valor mínimo (Min) y valor máximo (Max)).

#### 18.1.2. Test de broncodilatación

El test de broncodilatación (TB) se realizó en 37, 46 y 35 pacientes, durante la visita inicial, 6º mes y 12º mes, respectivamente. Se observó un TB positivo en el 25.7% de pacientes en la visita inicial (9), 31.8% en la visita del 6º mes (14) y en 15.6% en la visita del 12º mes (5). Los datos fueron analizados por categorías (positivo o negativo), así como por variación en volumen (ml) y por porcentaje (%), mediante valoración conjunta de las 3 visitas y valoración entre visitas, sin encontrar datos estadísticamente significativos.

### 18.1.3. FeNO

El FeNO se realizó en 57, 51 y 51 pacientes, durante la visita inicial, 6º mes y 12º mes, respectivamente. Los valores de FeNO en estas 3 visitas se muestran en la Tabla 36.

Paciente	FeNO (ppb)		
	Basal	6 meses	12 meses
1	66,00	32,00	46,70
2	41,00	NR	27,00
3	28,50	5,50	26,00
4	17,60	15,60	9,90
5	9,50	6,60	6,60
6	45,90	30,00	
7	9,00	12,10	11,50
8	NR	73,00	86,00
10	81,00	139,00	77,00
11	75,00	18,50	16,10
12	123,90	79,70	106,80
13	55,00	25,00	
14	66,90	106,10	33,30
15	87,90	28,30	63,80
17	66,00	34,00	31,30
18	39,00	30,50	43,60
19	13,00	9,00	30,10
20			
21	24,50	11,80	71,30
22	104,00	29,10	19,50
23	48,60	114,40	17,90
24	48,60	31,20	25,00
25	37,00	NR	26,30
26	38,40	24,40	49,00
27			
28	61,20	50,20	20,70
29	50,60	NR	12,00
30	35,10	23,90	61,50



31	30,00	25,40	21,50
33	79,00	10,00	NR
34	33,00	28,30	36,10
35	83,00	NR	91,00
36	42,00	NR	27,00
37	109,00	61,00	59,00
38	69,30	90,00	31,00
39	52,60	45,60	57,70
40	45,30	46,00	NR
41	24,70	14,70	65,00
42	99,00	123,00	123,00
43	106,00	111,00	72,90
44	52,00	12,80	29,00
45	41,00	50,80	33,20
46	83,40	24,50	21,10
47	28,00	NR	42,80
49			
50	20,00	29,60	
51	78,00	19,50	46,00
52	49,00	43,50	NR
53	76,10	170,00	110,00
54	16,10	34,00	NR
55	33,80	66,30	20,70
56	34,00	20,30	51,40
57	10,70	15,50	
58	57,30	19,80	18,50
60	77,00	113,20	46,30
61	18,50	NR	16,30
63			
64	84,50	90,70	27,70
65	42,00	79,50	67,00
66	107,20	66,20	109,40
67	34,70	20,00	15,80
68	NR	NR	20,60

Tabla 36: Valores cuantitativos de FeNO (ppb) inicial, 6 y 12 meses de la ITSC Alutard. NR: no realizado. : dato ausente por abandono o suspensión de la ITSC Alutard.

El valor de FeNO alto ( $> 50$  ppb) se observó en 45.6%, 33.3% y 31.4% de pacientes, en la visita inicial (26), 6º mes (17) y 12º mes (16), respectivamente. Por lo que se puede observar, que en la visita del 6º mes, disminuye el porcentaje de pacientes con FeNO alto, que se mantiene estable entre el 6º y 12º mes de ITSC Alutard. Los parámetros descriptivos del FeNO (ppb) en la visita inicial, 6º y 12º mes (media, desviación típica, mediana, valor mínimo y valor máximo) se muestran en la Tabla 37.

FeNO (ppb)						
MES	N	Media	DT	Mediana	Min	Max
0	57	52,8	28,95	48,6	9	123,9
6	51	46,78	38,9	30	5,5	170
12	51	42,9	29,41	31,3	6,6	123

Tabla 37: Parámetros descriptivos del FeNO (ppb) en las 3 visitas, respecto a media, desviación típica (DT), mediana, valor mínimo (Min) y valor máximo (Max).

La valoración conjunta de las 3 visitas mostró diferencias significativas ( $p < 0,0001$ ). La valoración entre visitas, sólo la diferencia entre la visita inicial y la visita del 6º mes, fue significativa ( $p = 0,049$ ).

Así mismo, se analizó si existe relación entre el valor de FeNO y la seguridad de la ITSC Alutard (gato o perro), sin encontrarse diferencias significativas, tanto con el desarrollo de una RA, como RL o RS  $p (0,195)$ . Se realizó el mismo análisis por separado, según seguridad de la ITSC Alutard gato ( $p = 0,953$ ) como seguridad de la ITSC Alutard perro ( $p = 0,069$ ), sin encontrar relación.

## 18.2. Cuestionarios clínicos

Los pacientes con ITSC Alutard gato o perro, durante la visita inicial, 6º mes y 12º mes, rellenaron encuestas validadas respecto a calidad de vida en rinitis y asma, control de asma, escala visual analógica, puntuación de síntomas y uso de medicación. A continuación, se describe la evolución de la puntuación de cada cuestionario y se analizan las diferencias encontradas respecto a la visita hospitalaria.

### 18.2.1. ESPRINT-15

El cuestionario de calidad de vida en rinitis recogió datos de síntomas, actividades de la vida diaria, sueño y afectación psicológica, en 14 preguntas con 7 opciones de respuesta; así como una 15ª pregunta respecto a la salud global, con 5 opciones de respuesta. Recordemos que la puntuación mayor (6) se relaciona a peor calidad de vida en rinitis.

El cuestionario ESPRINT-15 fue realizado en 62, 59 y 52 pacientes al inicio, 6 y 12 meses de la ITSC Alutard. Los parámetros descriptivos de las 4 dimensiones, la puntuación total y la pregunta 15 del cuestionario ESPRINT-15, en la visita inicial, 6º y 12º mes (media, desviación típica, mediana, valor mínimo y valor máximo) se muestran en la Tabla 38.

ESPRINT-15						
Mes	N	Media	DT	Mediana	Min	Max
<b>SÍNTOMAS</b>						
0	61	3.3	1.6	3.6	0	5.8
6	59	1.8	1.2	1.8	0	5
12	52	1.6	1.3	1.5	0	4.2
<b>ACTIVIDADES DE LA VIDA DIARIA</b>						
0	62	2.2	1.7	1.8	0	6
6	59	1	1.1	0.7	0	5
12	52	0.9	1.2	0.3	0	5
<b>SUEÑO</b>						

0	62	2.4	2	2	0	6
6	59	1.1	1.4	0.7	0	5.7
12	52	1	1.3	0.3	0	5
<b>AFECTACIÓN PSICOLÓGICA</b>						
0	62	2.3	2	1.7	0	6
6	59	1	1.3	0.3	0	5.7
12	52	0.9	1.3	0.3	0	5
<b>PUNTUACIÓN TOTAL</b>						
0	62	2.5	1.7	2.2	0	5.9
6	59	1.2	1.1	1	0	5.2
12	52	1.1	1.2	0.7	0	4.8
<b>PREGUNTA 15</b>						
0	62	2.26	0.96	2	0	4
6	59	1.73	0.85	2	0	4
12	52	1.54	0.83	2	0	3

Tabla 38: Parámetros descriptivos del cuestionario ESPRINT-15, en la visita inicial, 6º y 12º mes. (Media, desviación típica (DT), mediana, valor mínimo (Min) y valor máximo (Max)).

Las cuatro dimensiones valoradas en el ESPRINT-15, la puntuación total y la pregunta 15 tuvieron una gran disminución en el puntuación, en la visita del 6º mes en comparación a la visita inicial, siendo modesta entre la visita del 6º y 12º mes. Las preguntas respecto a síntomas fueron las que obtuvieron mayores puntajes, que también se observó en la visita del 6º y 12º mes.

La valoración conjunta de las 3 visitas mostró diferencias significativas en las 4 dimensiones, síntomas ( $p= 0,0001$ ), actividades de la vida diaria ( $p= 0,0000$ ), sueño ( $p= 0,000$ ), afectación psicológica ( $p= 0,0000$ ) como en la puntuación total ( $p= 0,0000$ ) y la pregunta 15 ( $p= 0,003$ ). Los valores de concordancia según la prueba de Friedman, fueron superiores a 0.65 en todos los casos, por lo que se puede decir que la mayoría de pacientes mejoran a lo largo del tiempo, sin poder definir, si la mejoría entre las visitas es diferente entre sí.

La valoración entre visitas nos mostró que todas las dimensiones del ESPRINT-15, la puntuación total y la pregunta 15, presentan diferencias estadísticamente significativas entre la visita inicial y al 6º mes ( $p < 0,001$  en todos los casos), siendo las diferencias menores entre la visita de 6º y el 12º mes, sin llegar a ser significativo. Estos datos comparativos se muestran en la Tabla 39.

DIMENSIÓN	N	Media	DT	Mediana	Min	Max	p
<b>VISITA INICIAL Y 6º MES</b>							
Síntomas	59	-1.49	1.31	-1.6	-4.2	0.8	<0,001
Actividades de la vida diaria	59	-1.31	1.44	-1.3	-4.67	3	<0,001
Sueño	59	-1.31	1.21	-1.3	-5	1	<0,001
Afectación psicológica	59	-1.27	1.41	-1	-5.67	0.67	<0,001
Puntuación total	59	-1.34	1.16	-1.18	-3.97	0.95	<0,001
<b>VISITA 6º Y 12º MES</b>							
Síntomas	51	-0.11	1.12	-0.2	-2.6	2.8	0,25
Actividades de la vida diaria	51	0.09	1.12	0	-3	3.33	0,21
Sueño	51	-0.03	1.04	0	-2	3.67	0,86
Afectación psicológica	51	0.15	1.12	0	-2	4	1
Puntuación total	51	0.03	0.94	-0.12	-2.25	3.2	0,33

Tabla 39: Diferencias de las dimensiones de ESPRINT-15 entre la visita inicial y 6º mes, y entre la visita 6º y 12º mes.

En base a la puntuación total del ESPRINT-15, se observó que entre la visita inicial y la del 6º mes, el 90% de pacientes mejoran (53), mientras que el 6.7% empeoran (4) y el 3.3% se encuentra igual que la visita inicial (2). Entre la visita inicial y la del 12º mes, el 81% de pacientes mejoran (42), el 17% empeoran (9) y 2% sigue igual (1). El detalle de la evolución entre la visita del 6º y 12º mes, se observa que el 59% de pacientes continúan mejorando desde la visita del 6º mes a la visita del 12º mes (30), y 5.9% mantienen la mejoría (3) es decir que no perciben mayor mejoría clínica. A la vez, se pudo observar que los pacientes que habían empeorado entre la visita inicial y el 6º mes (4), 2 pacientes continúan empeorando y 1 mejora, 1 abandonó el estudio. De los pacientes que estaban igual (2), 1 empeora y 1 continúa igual.

### 18.2.2. AQLQ

El cuestionario de calidad de vida en asma recogió datos de síntomas, limitación de la actividad, función emocional y estímulos ambientales, en 32 preguntas con 7 opciones de respuesta. Recordemos que la puntuación menor (1) se relaciona a peor calidad de vida en asma.

El cuestionario AQLQ fue realizado en 60, 57 y 50 pacientes al inicio, 6 y 12 meses de la ITSC Alutard. Los parámetros descriptivos de las 4 dimensiones del cuestionario AQLQ en la visita inicial, 6º y 12º mes (media, desviación típica, mediana, valor mínimo y valor máximo) se muestran en la Tabla 40.

AQLQ						
Mes	N	Media	DT	Mediana	Min	Max
<b>SÍNTOMAS</b>						
0	60	4.69	1.43	4.58	1.83	7
6	57	5.81	1.04	5.92	2.58	7
12	50	5.99	1.1	6.23	2.42	7
<b>LIMITACIÓN DE LA ACTIVIDAD</b>						
0	60	5.26	1.17	5.5	2.2	7
6	57	6.07	0.86	6.36	3.55	7
12	50	6.2	1.05	6.6	1.82	7
<b>FUNCIÓN EMOCIONAL</b>						
0	60	4.96	1.57	4.9	1	7
6	57	5.9	1.13	6.2	2.4	7
12	50	5.96	1.13	6.4	2.4	7
<b>EXPOSICIÓN AMBIENTAL</b>						
0	60	5.05	1.4	5.25	1.5	7
6	57	5.71	1.22	6.25	1.75	7
12	50	5.98	1.29	6.5	2.25	7
<b>PUNTUACIÓN TOTAL</b>						
0	60	4.99	1.29	4.91	2.14	7
6	57	5.87	0.98	6.04	2.8	7
12	50	6.03	1.07	6.38	2.22	7

Tabla 40: Parámetros descriptivos del cuestionario AQLQ, en la visita inicial, 6º y 12º mes. (Media, desviación típica (DT), mediana, valor mínimo (Min) y valor máximo (Max).

Las cuatro dimensiones valoradas en el AQLQ y la puntuación total tuvieron una disminución en el puntaje, en la visita del 6º mes en comparación a la visita inicial, siendo modesta entre la visita del 6º y 12º mes. Las preguntas respecto a síntomas, al igual que en el ESPRINT-15, fueron las que más variaron su puntuación entre la visita inicial y la del 6º mes.

La valoración conjunta de las 3 visitas mostró diferencias significativas en las 4 dimensiones, síntomas ( $p= 0,0000$ ), limitación de la actividad ( $p= 0,0000$ ), función emocional ( $p= 0,0000$ ), exposición ambiental ( $p= 0,0000$ ) como en la puntuación total ( $p= 0,0000$ ). Los valores de concordancia según la prueba de Friedman, fueron superiores a 0.7 en todos los casos, por lo que se puede decir que la mayoría de pacientes mejoran a lo largo del tiempo, sin poder definir, si la mejoría entre las visitas es diferente entre sí.

La valoración entre visitas nos mostró que todas las dimensiones del AQLQ y la puntuación total, presentan diferencias estadísticamente significativas entre la visita inicial y al 6º mes ( $p= 0,0001$  en todos los casos), siendo las diferencias menores entre la visita de 6º y el 12º mes, sin llegar a ser significativo, excepto la limitación de la actividad obtuvo diferencia significativa entre la visita del 6º y 12º mes. Estos datos comparativos se muestran en la Tabla 41.

DIMENSIÓN			N	Media	DT	Mediana	Min	Max	p
<b>VISITA INICIAL Y 6º MES</b>									
Síntomas			57	1.07	0.94	0.83	-0.42	3.25	<0,001
Limitación de la actividad			57	0.75	0.76	0.73	-0.73	2.82	<0,001

Función emocional	57	0.86	1.18	0.6	-1	4.4	<0,001
Exposición ambiental	57	0.62	0.84	0.5	-1.5	2.75	<0,001
Puntuación total	57	0.83	0.83	0.73	-0.45	3.08	<0,001
<b>VISITA 6º Y 12º MES</b>							
Síntomas	50	0.08	0.82	0.08	-2.41	1.59	0,293
Limitación de la actividad	50	0.11	0.69	0.13	-2.63	1.59	0,044
Función emocional	50	-0.04	0.79	0.0	-2.8	1.6	0,91
Exposición ambiental	50	0.24	0.9	0.25	-2	3	0,052
Puntuación total	50	0.1	0.72	0.11	-2.46	1.73	0,142

Tabla 41: Diferencias de las dimensiones de AQLQ entre la visita inicial y 6º mes, y entre la visita 6º y 12º mes.

En base a la puntuación total del AQLQ, se observó que entre la visita inicial y la del 6º mes el 87.7% de pacientes mejoran (50), mientras que el 10.5% empeoran (6) y el 1.8% se encuentra igual que la visita inicial (1). Entre la visita inicial y la del 12º mes, el 82% de pacientes mejoran (41), el 16% empeoran (8) y 2% sigue igual (1). El detalle de la evolución entre la visita del 6º y 12º mes, se observa que el 58% de los pacientes (29) que mejoraron en la visita del 6º mes, continúan mejorando para la visita del 12º mes, mientras que el 6% de pacientes (3) mantiene la mejoría obtenida en la visita del 6º mes, sin lograr mayor mejoría al paso del tiempo. A la vez, se pudo observar que los pacientes que habían empeorado entre la visita inicial y el 6º mes (4), 3 pacientes continúan empeorando y 1 mejora. El paciente que estuvo igual, continuó estando igual en la visita del 12º mes.

### 18.2.3. ACT

El cuestionario de control de asma (ACT) valoró sólo una puntuación total, resultado de la sumatoria de 5 respuestas (5 preguntas), el valor  $\leq 19$  indicó un mal control de asma.



Fue realizado en 60, 57, 50 pacientes al inicio, 6 y 12 meses de la ITSC Alutard, respectivamente. Así mismo, se observó un asma controlado en el 42% (25), 84% (48), 86% (43) de los pacientes en la visita inicial, 6° y 12° mes, respectivamente.

El análisis por categorías, según pacientes controlados o no controlados, observó que el 72% (23) de pacientes que no estaban controlados en la visita inicial, lo estuvieron en la visita del 6° mes, y ninguno de los pacientes controlados en la visita inicial (25), pierde el control en la visita del 6° mes, siendo estadísticamente significativo ( $p = 0,0000$ ). Los pacientes controlados o no controlados durante la visita del 6° y 12° mes, no obtuvieron diferencias significativas. Los datos del número de pacientes controlados o no controlados en la visita inicial, 6° y 12° mes se resumen en la Tabla 42.

VISITA		VISITA 6° MES		
		Controlado	No controlado	Total
VISITA INICIAL	Controlado	25	0	25
	No controlado	23	9	32
	Total	48	9	57
VISITA 12° MES	Controlado	40	3	43
	No controlado	2	5	7
	Total	42	8	50

Tabla 42: Número de pacientes con control de asma, según el cuestionario ACT en la visita inicial, 6° y 12° mes.

La mediana de la puntuación total varió 5 puntos entre la visita inicial y del 6° mes, de 18 a 23, y entre la visita del 6° y 12° mes no se observó diferencias, lo cual corrobora los datos antes mencionados, según categorías (controlado o no controlado). Los parámetros descriptivos del cuestionario ACT en la visita inicial, 6° y 12° mes (media, desviación típica, mediana, valor mínimo y valor máximo) se muestran en la Tabla 42.

ACT						
Mes	N	Media	DT	Mediana	Min	Max
0	60	18	4.32	18	8	25
6	57	22.12	3.17	23	12	25
12	50	22.46	2.92	23	14	25

Tabla 43: Parámetros descriptivos del cuestionario ACT, en la visita inicial, 6º y 12º mes. (Media, desviación típica (DT), mediana, valor mínimo (Min) y valor máximo (Max)).

Respecto a los valores numéricos del ACT, la valoración conjunta de las 3 visitas mostró diferencias significativas en la puntuación total del ACT ( $p = 0,0002$ ), sin poder definir, si la mejoría entre las visitas es diferente entre sí. Por lo que, la valoración entre visitas mostró que la diferencia en la puntuación total del ACT entre la visita inicial y la del 6º mes, fue significativa ( $p < 0,0001$ ). Sin encontrar diferencias entre la visita del 6º y 12º mes. Resultados similares al análisis por categorías, control o no control de asma.

#### 18.2.4. Escala visual analógica (EVA)

La escala visual analógica (EVA) es una línea de 0 a 10 cm, en la cual el paciente marca en nivel en que se encuentra su percepción de los síntomas. Fue realizada en 62, 59, 52 pacientes al inicio, 6 y 12 meses de la ITSC Alutard, respectivamente. La mediana de la puntuación varió 4,5 puntos (cm) entre la visita inicial y la del 12º mes, de 7 a 2.5. Los parámetros descriptivos del cuestionario EVA en la visita inicial, 6º y 12º mes (media, desviación típica, mediana, valor mínimo y valor máximo) se muestran en la Tabla 44.

EVA						
Mes	N	Media	DT	Mediana	Min	Max
0	62	6.5	2.1	7	1	10
6	59	3.6	2.1	3.5	0	8
12	52	3.1	3.1	2.5	0	8

Tabla 44: Parámetros descriptivos del cuestionario EVA, en la visita inicial, 6º y 12º mes. (Media, desviación típica (DT), mediana, valor mínimo (Min) y valor máximo (Max)).

La valoración conjunta de las 3 visitas mostró diferencias significativas en la puntuación total del EVA ( $p = 0,0001$ ), sin poder definir, si la mejoría entre las visitas es diferente entre sí. La valoración entre visitas mostró una diferencia más notable entre la visita inicial y la del 6º mes ( $p < 0,0001$ ), pero también lo fue entre la visita del 6º y 12º mes ( $p = 0,043$ ).

De acuerdo a la puntuación del EVA, se observó que entre la visita inicial y la del 6º mes el 88% de pacientes mejoran (52), mientras que el 6.7% empeoran (4) y el 5% se encuentra igual que la visita inicial (3). Entre la visita inicial y la del 12º mes, el 86.5% de pacientes mejoran (45), el 9.6% empeoran (5) y 3.9% se mantiene igual (2). El detalle de la evolución entre la visita del 6º y 12º mes, se observa que el 49% de los pacientes (25) que mejoraron en la visita del 6º mes, continúan mejorando para la visita del 12º mes, mientras que el 31.4% de pacientes (16) mantiene la mejoría obtenida en la visita del 6º mes, sin lograr mayor mejoría al paso del tiempo. A la vez, se pudo observar que los pacientes que habían empeorado entre la visita inicial y el 6º mes (4), 1 paciente sigue empeorando y 1 mejora, 2 abandonaron el estudio.

#### 18.2.5. Puntuación de síntomas

La puntuación de síntomas se obtuvo mediante la contestación de una cartilla diaria de síntomas (nasales, oculares, bronquiales) en los últimos 7 días previos a la visita inicial, 6º y 12º mes. Recordemos que la puntuación de 0 es asintomático y la máxima para sintomatología intensa (12 para síntomas nasales o bronquiales, 6 para síntomas oculares).

La puntuación de síntomas nasales y conjuntivales fue realizada en 62, 57 y 52 pacientes al inicio, 6 y 12 meses de la ITSC Alutard, mientras que los síntomas bronquiales por 60, 57, 50 pacientes respectivamente. Los parámetros descriptivos de la cartilla de síntomas (puntuación) en la visita inicial, 6º y 12º mes (media, desviación típica, mediana, valor mínimo y valor máximo) se muestran en la Tabla 45.

PUNTUACIÓN DE SÍNTOMAS						
Mes	N	Media	DT	Mediana	Min	Max
<b>SÍNTOMAS NASALES</b>						
0	62	6.71	3.55	7.5	0	12
6	57	4.7	2.93	5	0	11
12	52	3.81	2.76	3	0	11
<b>SÍNTOMAS OCULARES</b>						
0	62	2.71	2.03	3	0	6
6	57	1.95	1.82	2	0	6
12	52	1.5	1.58	1	0	6
<b>SÍNTOMAS BRONQUIALES</b>						
0	60	6	3.27	7	0	12
6	57	3.09	2.49	3	0	10
12	50	2.9	2.35	3	0	8

Tabla 45: Parámetros descriptivos de la puntuación de síntomas, en la visita inicial, 6º y 12º mes. (Media, desviación típica (DT), mediana, valor mínimo (Min) y valor máximo (Max)).

Los síntomas nasales mejoraron en los primeros 6 meses en el 68.4% de pacientes (39), de los cuales, a los 12 meses el 55% continúan mejorando (27) y el 12.2% mantiene la mejoría obtenida a los 6 meses (6). Siete pacientes (12.3%) no tuvieron mejoría ni empeoramiento a los 6 meses.

Los síntomas oculares mejoraron en los primeros 6 meses en el 45.6% de pacientes (26), de los cuales, a los 12 meses el 51% continúan mejorando (25)

y el 26.5% mantiene la mejoría obtenida a los 6 meses (13). Veintitrés pacientes (40%) no tuvieron mejoría ni empeoramiento a los 6 meses.

Los síntomas bronquiales mejoraron en los primeros 6 meses en el 82.5% de pacientes (47), de los cuales, a los 12 meses el 45% continúan mejorando (22) y el 26.5% mantiene la mejoría obtenida a los 6 meses (13). Cinco pacientes (8.7%) no tuvieron mejoría ni empeoramiento a los 6 meses.

La puntuación de síntomas en todos los casos disminuyó de forma constante desde la visita inicial y la del 12º mes. La valoración conjunta de las 3 visitas mostró diferencias significativas para los síntomas nasales ( $p= 0,0003$ ), síntomas oculares ( $p= 0,0000$ ), síntomas bronquiales ( $p= 0,0000$ ).

La valoración entre visitas mostró gran mejoría de todos los síntomas nasales, oculares, bronquiales entre la visita inicial y al 6º mes ( $p 0,0000$ ,  $p 0,0002$ ,  $p 0,0001$ , respectivamente), siendo las diferencias menores entre la visita de 6º y el 12º mes, sin llegar a ser significativo, excepto los síntomas oculares que obtuvo diferencia significativa ( $p 0,024$ ).

#### **18.2.6. Uso de medicación**

El uso de medicación fue puntuada según se describió en el apartado de métodos (2 puntos por aplicación para el uso de b2 agonistas de rápida acción, corticoide inhalado, corticoide tópico nasal, 4 puntos por comprimido de corticoide oral, 6 puntos por comprimido de antihistamínico). A menor puntuación, menor uso de medicación.

EL uso de medicación de rescate, como antihistamínicos orales y b2 agonistas inhalados, como la puntuación total del uso de medicación, disminuyó significativamente entre las visitas del estudio. La descripción del uso de

medicación en la visita inicial, 6º y 12º mes (media, desviación típica, valor mínimo y valor máximo) se muestra en la Tabla 46.

USO DE MEDICACIÓN					
Mes	N	Media	DT	Min	Max
<b>ANTIHIISTAMÍNICO</b>					
0	58	2.2	2.9	0	6
6	58	1.1	2.3	0	6
12	52	0.6	1.9	0	6
<b>CORTICOIDE NASAL</b>					
0	58	0.5	1.3	0	4
6	58	0.5	1.1	0	4
12	52	0.5	1.2	0	4
<b>b2 AGONISTA</b>					
0	58	1.1	2.1	0	12
6	58	0.5	1.1	0	4
12	52	0.1	0.6	0	4
<b>CORTICOIDE INHALADO</b>					
0	58	1.1	1.8	0	6
6	58	1.2	1.7	0	4
12	52	0.6	1.1	0	4
<b>PUNTUACIÓN TOTAL</b>					
0	58	4.9	5.1	0	24
6	58	3.2	4.1	0	20
12	52	1.8	2.9	0	12

Tabla 46: Descripción de la puntuación total del uso de medicación en la visita inicial, 6º y 12º mes (media, desviación típica, valor mínimo y valor máximo).

La valoración conjunta de las 3 visitas mostró diferencias significativas en la puntuación total del uso de medicación ( $p = 0,0015$ ). La valoración entre visitas mostró diferencias estadísticamente significativas entre el uso de antihistamínicos, uso de b2 agonistas inhalados y la puntuación total, tanto en la comparación entre la visita inicial y al 6º mes ( $p = 0,002$ ,  $p = 0,031$ ,  $p = 0,009$ ), como entre la visita inicial y al 12º mes ( $p < 0,001$ ,  $p = 0,001$ ,  $p = 0,000$ ). La diferencia entre la visita del 6º y 12º mes fue significativa para el uso de b2 agonistas inhalados ( $p = 0,049$ ), corticoide inhalado ( $p = 0,012$ ) como para la

puntuación total ( $p= 0,011$ ). Estos datos comparativos se muestran en la Tabla 47.

DIMENSIÓN	N	Media	DT	p
<b>VISITA INICIAL Y 6º MES</b>				
Antihistamínico	58	-1.2	2.6	0,002
Corticoide nasal	58	0	1.7	1,000
b2 agonista	58	-0.7	2.2	0,031
Corticoide inhalado	58	0.2	2.1	0,540
Puntuación total	58	-1.6	4.6	0,009
<b>VISITA 6º Y 12º MES</b>				
Antihistamínico	52	-0.4	2.2	0,159
Corticoide nasal	52	0	1.5	0,859
b2 agonista	52	-0.4	1.3	0,049
Corticoide inhalado	52	-0.6	1.7	0,012
Puntuación total	52	-1.4	4.0	0,011
<b>VISITA INICIAL Y 12º MES</b>				
Antihistamínico	52	-1.6	2.9	<0,001
Corticoide nasal	52	0	1.4	0,855
b2 agonista	52	-1	2.2	0,001
Corticoide inhalado	52	-0.4	1.8	0,090
Puntuación total	52	-3.1	4.5	0,000

Tabla 47: Diferencias del uso de medicación la visita inicial y 6º mes, visita 6º y 12º mes y visita inicial y 12º mes.

#### 18.2.7. Otras preguntas

##### 18.2.7.1. Dosis de inmunoterapia subcutánea asociada a la mejoría clínica subjetiva por el paciente

Se obtuvo respuesta en 53 pacientes, acerca de la dosis de ITSC con la que los pacientes observaron mejoría clínica de su sintomatología. La mediana de esta respuesta fue la 5º dosis de ITSC (mínima: 1º dosis, máxima: 12º dosis), mientras que la media fue 4.4. Esto significa, según nuestro protocolo en pauta rush, la mejoría clínica fue vista posterior a la 3º dosis de mantenimiento, que coincide en ser la 1º dosis de la ITSC Alutard administrada sin BI.

#### **18.2.7.2. Contacto con animales domésticos**

En 59 pacientes se obtuvo el dato sobre el contacto con animales domésticos. El 91.5% de pacientes (54) mantenía contacto directo con gato o perro. El contacto directo en domicilio se observó en el 74% de pacientes (40), quienes el 65% contaban con uno o más gatos (26) y el 35% con uno o más perros (14). El 26% de pacientes (14) mantenían contacto directo con gato o perro, en otros domicilios de familiares, ambientes de trabajo o ambientes de ocio, con una media de 2.1 días a la semana y una mediana de 1 día a la semana (mínimo 0 y máximo 5 días). El contacto indirecto a gato o perro se dio en 8.5% de pacientes (5). Todos los pacientes mantuvieron el contacto directo o indirecto durante toda la realización del estudio.

#### **18.3. Respuesta a la inmunoterapia subcutánea Alutard con extracto de gato o perro**

La muy buena, buena, regular o no respuesta a la ITSC Alutard fue asignada a la evolución del pacientes, de acuerdo a una puntuación establecida (descrita en el apartado de métodos). La puntuación fue una sumatoria, basada en la variación mínima del cuestionario ESPRINT-15 ( $> 0.8$ ), AQLQ ( $> 0.5$ ), ACT ( $> 1$ ), puntuación de síntomas ( $> 2$ ) entre las visitas. Cada variación tenía puntuación de 1 y la puntuación máxima de 4, correspondiente a muy buena respuesta a la ITSC Alutard.

La buena y muy buena respuesta a la ITSC Alutard se dio en el 66.7% de los pacientes (40), detallándolos:

- Muy buena respuesta: 28 pacientes (46.7%)
- Buena respuesta: 12 pacientes (20%).
- Regular respuesta: 8 pacientes (13.3%).
- Sin respuesta: 12 pacientes (20%).



#### **18.3.1. Respuesta a la inmunoterapia subcutánea Alutard con extracto de gato o perro y perfil de seguridad**

No se encontró relación entre el desarrollo de RAs, tanto RLs como RSs y la respuesta a la ITSC Alutard ( $p= 0,109$ ). Pero, se observó que en el grupo de pacientes con buena o muy buena respuesta a la ITSC Alutard (40), el 82.5% de pacientes presentaron buena tolerancia a la ITSC (33), mientras que el 10% de pacientes desarrollaron RL (4) y 7.5% RS (3), sin lograr significación estadística. Incluso, se analizó colapsando las categorías a respuesta favorable (buena y muy buena respuesta) o desfavorable (regular y sin respuesta) a la ITSC Alutard, con el desarrollarlo de RA y RS, sin encontrar diferencias significativas ( $p= 0,195$ ,  $p= 0,208$ ).

#### **18.3.2. Respuesta a la inmunoterapia subcutánea Alutard con extracto de gato o perro y perfil molecular**

Se buscó la existencia de relación entre los valores cuantitativos de la Ig E a alérgenos recombinantes de gato o perro (respectivamente), con la respuesta a la ITSC Alutard en todos los pacientes, sin encontrar relación alguna ( $p= 0,864$ ). Tampoco se halló relación de acuerdo a la especie, de los valores cuantitativos de IgE a alérgenos recombinantes de gato o perro, con la respuesta a la ITSC Alutard gato ( $p= 0,655$ ), ni con la ITSC Alutard perro (1,000). Los valores cuantitativos fueron agrupados según lo descrito en el apartado de métodos (negativo/bajo y moderado/alto).

#### **18.3.3. Respuesta a la inmunoterapia subcutánea Alutard con extracto de gato o perro y FeNO**

Se intentó identificar si existe relación entre los valores de FeNO con la respuesta a la ITSC Alutard en todos los pacientes, sin encontrar relación alguna ( $p= 0,592$ ). Salvo, se pudo observar una ligera tendencia en el grupo de pacientes de muy buena respuesta a la ITSC Alutard, quienes la media de FeNO disminuyó

entre la visita inicial y la del 6º mes, pasó de 59.31 ppb (DE 29.64) a 44.89 ppb (DE 38.7), y para la visita del 12º mes se mantuvo el valor en 44.98 ppb (DE 29.65). Por lo que podría decir que el grupo de pacientes de muy buena respuesta a la ITSC Alutard tiene una mejor evolución del FeNO. El análisis por especie, ya sea la ITSC Alutard gato o la ITSC Alutard perro, no mostró asociación los valores de FeNO, con la respuesta a la ITSC Alutard gato ( $p=0.816$ ), ni con la ITSC Alutard perro ( $p=0.193$ ).

#### **18.3.4. Respuesta a la inmunoterapia subcutánea Alutard con extracto de gato o perro y contacto directo a gato o perro**

El 71,15% de pacientes (37) con muy buena o buena respuesta a la ITSC Alutard mantuvieron el contacto directo ya sea con gato o perro en su domicilio u otro domicilio frecuentado semanalmente, sin llegar a ser significativo ( $p=0.39$ ). La distribución de pacientes que mantenían contacto directo con gato o perro, fue:

- Muy buena respuesta: 26 pacientes (50%)
- Buena respuesta: 11 pacientes (21.2%)
- Regular respuesta: 5 pacientes (9.6%)
- Sin respuesta: 10 pacientes (19.2%)

#### **18.3.5. Respuesta a la inmunoterapia subcutánea Alutard con extracto de gato o perro y edad**

No se encontró relación entre la edad y la respuesta a la ITSC Alutard ( $p=0.218$ ). Las medias de edad oscilaron entre 28 a 35 años respecto a los grupos de respuesta la ITSC Alutard.

#### **18.3.6. Respuesta a la inmunoterapia subcutánea Alutard con extracto de gato o perro y sexo**

Se observó que el 70.8% de pacientes hombres presentaron una muy buena o buena respuesta a la ITSC Alutard (17: 12 muy buena, 5 buena), en comparación

al 63% de pacientes mujeres (23: 16 muy buena, 7 buena). Además, que mayor porcentaje de mujeres (25%) en comparación al de hombres (12.5%), no presentaron respuesta al a ITSC Alutard. Estas diferencias no fueron significativas (p 0,697).

#### 19. Diferencias de eficacia clínica de la inmunoterapia subcutánea Alutard según extracto de gato o perro

Se buscó la existencia de diferencias en la eficacia clínica de la ITSC Alutard dependiendo del extracto de gato vs extracto de perro, con todos los parámetros evaluados. Mediante el uso de un modelo de efectos mixtos se analizaron estos datos. El modelo muestra los datos de la ITSC Alutard perro y la referencia es la ITSC Alutard gato, se describen sólo los datos que obtuvieron significación estadística en la comparación, en la Tabla 48.

Visita		Coefficiente	Error típico	p>  z	Intervalo de confianza 95%	
		GATO				
PERRO	Cociente VEMS/FVC					
	Inicial	2,255858	2,153789	0,295	-1,965491	6,477208
	6 meses	-3,039042	1,749765	0,082	-6,468519	0,3904345
	12 meses	-3,368852	1,713952	0,049	-6,728136	-0,0095676
	FeNO					
	Inicial	7,067628	8,749664	0,419	-10,0814	24,21665
	6 meses	30,70788	9,398073	0,001	12,28799	49,12776
	12 meses	10,36631	9,066658	0,253	-7,404017	28,13663
	ESPRINT-15: Actividades diarias					
	Inicial	-0,168254	0,3706934	0,650	-0,894799	0,5582917
	6 meses	-0,0807131	0,3469474	0,816	-0,760717	0,5992914
	12 meses	0,7271148	0,3580699	0,042	0,0253108	1,428919
	AQLQ: Síntomas					
	Inicial	-0,6782588	0,3320927	0,041	-1,329149	-0,0273692
	6 meses	0,2685446	0,2882513	0,352	-0,296417	0,8335067
	12 meses	-0,2086664	0,3012983	0,489	-0,799200	0,3818674
	AQLQ: Función emocional					
	Inicial	-0,9224647	0,3549469	0,009	-1,618148	-0,2267816

6 meses	0,2489114	0,3196699	0,436	-0,377630	0,8754529
12 meses	-0,3053613	0,3340416	0,361	-0,960070	0,3493483
<b>EVA</b>					
Inicial	0,047619	0,5528716	0,931	-1,035989	1,131227
6 meses	1,173142	0,5928014	0,048	0,0112728	2,335011
12 meses	1,61414	0,6110972	0,008	0,4164112	2,811868
<b>Uso de Antihistamínicos</b>					
Inicial	1,885714	0,6876845	0,006	0,5378774	3,233551
6 meses	-0,7883238	0,7149559	0,270	-2,189612	0,612964
12 meses	-1,039376	0,7459609	0,164	-2,501432	0,4226806
<b>Uso de corticoides nasales</b>					
Inicial	0,5714286	0,3479247	0,101	0,1104913	1,253348
6 meses	-0,9356667	0,4297457	0,029	-1,777953	-0,0933806
12 meses	-0,9760927	0,4468017	0,029	-1,851808	-0,1003774
<b>Uso de corticoides inhalados</b>					
Inicial	1,290476	0,4647986	0,005	0,3794877	2,201465
6 meses	-0,7461318	0,5368555	0,165	-1,798349	0,3060857
12 meses	-1,065675	0,5590997	0,057	-2,161491	0,03014
<b>Puntuación total del uso de medicación</b>					
Inicial	4,095238	1,277484	0,001	1,591416	6,599061
6 meses	-1,506789	1,190418	0,206	3,839964	-0,8263869
12 meses	-2,890022	1,243663	0,020	5,327556	-,4524872

Tabla 48: Modelo de efectos mixtos entre la eficacia de la ITSC Alutard gato (referencia) y la eficacia de la ITSC Alutard perro, según pruebas funcionales respiratorias y cuestionarios.

De este análisis se puede observar :

- **Cociente VEMS/CVF:** los pacientes con ITSC Alutard perro pueden presentar valores menores del cociente VEMS/ CVF en la visita del 12º mes, respecto a los pacientes con ITSC Alutard gato. (p= 0,049)
- **FeNO:** los pacientes con ITSC Alutard perro presentaron valores más elevados de FeNO en la visita del 6º mes, respecto a los pacientes con ITSC Alutard gato. (p= 0,001). La media del FeNO en la visita del 6º mes para los pacientes con ITSC Alutard gato fue de 36.24 ppb y 74.66 ppb para los pacientes con ITSC Alutard perro. Mientras que la mediana de

FeNO en la visita 6º mes para los pacientes con ITSC Alutard gato fue de 28.3 ppb y de 65.25 ppb para los pacientes con ITSC Alutard perro.

- **Actividades diarias en ESPRINT-15:** los pacientes con rinitis e ITSC Alutard perro tuvieron peor calidad de vida asociada al desarrollo de sus actividades diarias en la visita del 12º mes, respecto a los pacientes con ITSC Alutard gato ( $p= 0,042$ ). Se observó una tendencia similar a los 6 meses sin llegar a ser significativo. La mediana de la valoración de actividades diarias en la visita del 12º mes, fue de 1 para los pacientes con rinitis e ITSC Alutard perro y de 0.3 para los pacientes con rinitis e ITSC Alutard gato.
- **Síntomas y función emocional en AQLQ:** los pacientes con asma e ITSC Alutard gato presentaron mejor calidad de vida asociado a sus síntomas y emociones en relación a su enfermedad, en la visita inicial comparado a los pacientes con ITSC Alutard perro ( $p= 0,041$ ,  $p= 0,009$ ). Durante las siguientes visitas se observó la misma tendencia, sin llegar a ser significativo. La mediana de la visita inicial para síntomas y función emocional en los pacientes asmáticos con ITSC Alutard gato fue de 4.92 y 5.2, mientras que para la ITSC Alutard perro de 3.67 y 4,4, respectivamente.
- **EVA:** los pacientes con ITSC Alutard perro presentaron mayor percepción de la intensidad de su sintomatología (según la medición del EVA) respecto a los pacientes con ITSC Alutard gato, en la visita del 6º y 12º mes ( $p 0,048$ ,  $p 0,008$ ). La mediana del EVA en los pacientes con ITSC Alutard perro pasó de 6.5 a 4.5 y 4 en la visita del 6 y 12º mes, mientras que los pacientes con ITSC Alutard gato, pasaron de un EVA en la visita inicial de 7 a 3 y 2, respectivamente.
- **Uso de antihistamínicos al inicio:** los pacientes con la ITSC Alutard perro requerían mayor uso de antihistamínicos en la visita inicial, respecto a los pacientes con ITSC Alutard gato ( $p= 0,006$ ). Tanto en la visita del 6º y 12º

mes, los pacientes con ITSC Alutard perro continuaron requiriendo mayor uso de antihistamínicos, sin llegar a ser significativo.

- **Uso de corticoides nasales:** se observaron diferencias en ambos grupos de pacientes en la visita del 6º y 12º mes ( $p=0,029$ ,  $p=0,029$ ). Los pacientes con ITSC Alutard perro requirieron menor uso de corticoides nasales respecto a los pacientes con ITSC Alutard gato.
- **Uso de corticoides inhalados:** los pacientes con la ITSC Alutard perro requerían mayor uso de corticoides inhalados en la visita inicial, respecto a los pacientes con ITSC Alutard gato ( $p=0,005$ ). No se vieron diferencias en la visita del 6º y 12º mes, pero si se observa que el uso de corticoides inhalados es semejante para ambos tratamientos.
- **Puntuación total del uso de medicación:** los pacientes con la ITSC Alutard perro requirieron en general mayor medicación en la visita inicial como en la visita del 12º mes, respecto a los pacientes con ITSC Alutard gato ( $p=0,001$ ,  $p=0,02$ ). No hubo diferencias en la visita del 6º mes.

El resto de información analizada, respecto a otros valores de la espirometría, test de broncodilatación, otras dimensiones del ESPRINT-15 y del AQLQ, ACT, puntuación de síntomas, uso de  $\beta_2$  agonistas, no mostraron diferencias significativas en la comparativa de eficacia clínica de la ITSC Alutard gato o perro, con el modelo de efectos mixtos.

En el caso del ACT, se observó una tendencia a mejor evolución en los pacientes con la ITSC Alutard gato respecto a los de ITSC Alutard perro, durante la visita 6º y 12º mes a pesar que las medianas estuvieron por encima de 18 en ambos grupos, sin obtener significación estadística.

Así mismo, se buscó diferencias en la eficacia clínica entre la ITSC Alutard gato y la ITSC Alutard perro, según la respuesta a la ITSC Alutard y el tipo de extracto,

gato o perro. Se observó que un 14.4% extra de pacientes con la ITSC Alutard gato presentaron muy buena respuesta a la ITSC Alutard, sin lograr significación estadística. La descripción se muestra en la Tabla 49.

Respuesta la ITSC Alutard	Gato	Perro
Muy buena	21 (51.2%)	7 (36.8%)
Buena	8 (19.5%)	4 (21.1%)
Regular	4 (9.8%)	4 (21.1%)
Sin respuesta	8 (19.5%)	4 (21%)
Total	41	19

Tabla 49: Respuesta la ITSC Alutard según extracto (gato o perro).

## 20. NUEVA EXPERIENCIA: Seguridad de la inmunoterapia subcutánea Alutard con extracto de gato o perro, en pauta ultrarush y administrada en bomba de infusión

Se incluyeron 106 pacientes alérgicos a gato o perro (nuevos pacientes), con una media de 32 años (mínimo 10 años, y máximo 63 años) y predominantemente mujeres. El 94.3% de pacientes tenían rinitis (100) y 75.5% asma (80), de intensidad persistente en su mayoría (77% rinitis y 83.4% asma). El 90% tenía gato o perro en casa.

Las dosis administradas con BI durante 4 horas (1º dosis) y sin premedicación, asociaron mayor desarrollo de RSs, que lo descrito en el estudio inicial de esta tesis doctoral, y que las dosis con BI premedicadas. El extracto de gato presentó el doble de RSs que el extracto de perro, en las dosis sin premedicación, mientras que en las dosis premedicadas no se observaron RSs al extracto de perro.

Las RSs fueron de grado 1 o 2, de leve a moderada intensidad, bien controladas y tratadas según el caso. No se reportaron RS de grado 3 ni 4. Casi la mitad de

RSs fueron tardías y manejadas satisfactoriamente por los propios pacientes en sus domicilios.

Las RLs se dieron sólo con extracto de gato en dosis no premedicadas. El extracto de perro no asoció RL independientemente de la premedicación. Se describen todas las RSs y RLs con esta nueva pauta ultrarush en la Tabla 50.

	ALUTARD												
	DOSIS SIN PREMEDICACIÓN							DOSIS CON PREMEDICACIÓN					
	Gato n=47		Perro n=27		Total n=74		Gato n=20		Perro n=12		Total n=32		
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Reacción Adversa	13	27.6	3	11.1	16	21.6	2	10	0	0	2	6.3	
Reacción Sistémica	10	21.3	3	11.1	13	17.5	2	10	0	0	2	6.3	
Tiempo de aparición													
Inmediata	6	60	0	0	6	46.2	1	50	0	0	1	50	
Tardía	4	40	3	100	7	53.8	1	50	0	0	1	50	
Grado													
1	9	90	3	100	12	92.3	1	50	0	0	1	50	
2	1	10	0	0	1	7.7	1	50	0	0	1	50	
3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Síntomas													
Rinitis	5	50	1	33.3	6	46.2	1	50	0	0	1	50	
Conjuntivitis	1	10	0	0	1	7.7	1	50	0	0	1	50	
Asma	1	10	1	33.3	2	15.4	1	50	0	0	1	50	
Urticaria	4	40	1	33.3	5	38.5	1	50	0	0	1	50	
Angioedema	2	20	1	33.3	3	23.1	0	0	0	0	0	0	
Otros	2	20	0	0	2	15.4	0	0	0	0	0	0	
Reacción Local	4	8.5	0	0	4	5.4	0	0	0	0	0	0	
Tiempo de aparición													
Inmediata	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Tardía	4	100	0	0	4	100	0	0	0	0	0	0	
Intensidad													



Leve	4	100	0	0	4	100	0	0	0	0	0	0
Moderada	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Severa	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Tabla 50 : Descripción de las reacciones adversas, reacciones sistémicas, reacciones locales a la 1º dosis de Alutard gato o perro administrada en bomba de infusión durante 4 horas, con y sin premedicación antihistamínica.

# ***DISCUSIÓN***

## DISCUSIÓN

La inmunoterapia específica con alérgenos requiere que el médico prescriptor realice un diagnóstico etiológico preciso y el uso de un extracto alérgico de inmunoterapia de buena calidad y cuantificación alérgica a dosis eficaz.<sup>2,3,4</sup> La inmunoterapia específica por vía subcutánea (ITSC) ha demostrado seguridad<sup>2,3</sup> y eficacia clínica, tanto para la rinitis<sup>6</sup> como el asma alérgica<sup>5</sup> y en la alergia al veneno de himenópteros.<sup>19,20</sup>

La fase de inicio de la ITSC desde sus inicios se ha venido aplicando según protocolos lentamente escalonados y cautelosos conocidos como pauta convencional, la cual implica un gran número de visitas semanales por parte del paciente, así como la atención médica supervisada que requiere su aplicación.<sup>3,18,58</sup> En el continente europeo esta fase de inicio puede requerir de 3 a 4 meses mientras que en el continente norteamericano se requiere de hasta 6 meses, para llegar a la dosis de mantenimiento, la cual será una aplicación repetitiva de forma mensual a lo largo de un mínimo de 3 años, conocida como la fase de mantenimiento.

Ante el extenso tiempo necesario para completar la fase de inicio de la ITSC, la tendencia actual es al inicio con pautas rápidas, tanto rush como cluster, que acortan este tiempo a pocas semanas o algunos días. Las pautas rápidas durante las últimas 2 décadas vienen teniendo un gran respaldo científico, basado en su seguridad y eficacia.<sup>30,31,34-45</sup>

La ITSC, tanto en su fase de inicio, ya sea en pauta convencional o pauta rápida, como en la fase de mantenimiento, no está exenta de reacciones adversas.<sup>50,52,56,57</sup> Pero, se han notificado una mayor incidencia de reacciones adversas asociada al inicio de ITSC con pautas rápidas.<sup>30-32</sup> Esto debido a la

administración subcutánea de un extracto alergénico a mayor concentración en menor tiempo.

En esta tesis doctoral valoró el perfil de seguridad de la ITSC en pauta de inicio rápida tipo rush, aplicada mediante una bomba de infusión en pacientes alérgicos a diferentes alérgenos (pólenes, animales, veneno de himenópteros). Así mismo, en el grupo de pacientes alérgicos a animales, se valoró el perfil molecular y la eficacia clínica de la ITSC. Por lo que, los temas de esta tesis doctoral a discutir, serán:

1. Datos de la población: demográficos y clínicos
2. Inmunoterapia subcutánea en pauta rush administrada mediante bomba de infusión
3. Seguridad de la inmunoterapia subcutánea en pauta rush administrada mediante bomba de infusión
4. Seguridad de la inmunoterapia subcutánea en pauta rush administrada mediante bomba de infusión, con extractos de gato, perro o caballo
5. Diagnóstico molecular en pacientes alérgicos a gato, perro, caballo
  - 5.1. Diagnóstico molecular y perfil de seguridad de la inmunoterapia subcutánea con extracto de gato, perro y caballo
6. Eficacia clínica de la inmunoterapia subcutánea Alutard con extracto de gato y perro
  - 6.1. Respuesta a la inmunoterapia subcutánea Alutard con extracto de gato o perro
  - 6.2. Diferencias de la eficacia clínica de la inmunoterapia subcutánea Alutard entre extracto de gato o perro
7. Nueva experiencia: Seguridad de la inmunoterapia subcutánea en pauta ultrarush administrada mediante bomba de infusión, con extractos de gato o perro, con o sin premedicación

## **1. Datos de la población: demográficos y clínicos.**

Los pacientes de este estudio tratados con ITSC con extracto de pólenes, animales o veneno de himenópteros, fue variado tanto en sexo, edad como diagnóstico clínico, sin encontrarse diferencias significativas.

El grupo etario con mayor predominancia fue la segunda y tercera década de vida sin tener mayor relevancia en este análisis. Se observó la baja prevalencia de alergia alimentaria y dermatitis atópica, enfermedades atópicas de mayor predominancia en la edad infantil.

La rinitis y asma alérgica fueron los diagnósticos clínicos predominantemente, además de un grupo reducido de pacientes con alergia a himenópteros. El estudio fue realizado en la ciudad de Madrid (España), la cual es un área urbana con menor presencia aerobiológica de himenópteros, que varía a pocos kilómetros de esta ciudad (áreas rurales).

La residencia en áreas urbanas o rurales, como la diferente climatología, genera diferencias a la exposición alérgica con diferencias en la expresión clínica de la enfermedad alérgica<sup>158-160</sup>. Por ejemplo, una población urbana de climas fríos, puede tener mayor propensión a sensibilizarse y desarrollar síntomas a alérgenos de animales de compañía, conocidas como mascotas, los cuales suelen pasar mayor tiempo dentro de casa por el clima frío, generando un ambiente rico de aeroalérgenos, emanado de su respectiva caspa, orina o saliva.<sup>161,162</sup> Mientras, en climas cálidos, la temperatura y humedad son propicios para el desarrollo y supervivencia de ácaros de polvo, con la consecuente dispersión de sus alérgenos (cuerpos, heces) por lo general en ambientes domiciliarios.<sup>162</sup> Tanto los alérgenos de animales como los ácaros de polvo, tienen gran capacidad alérgica.

La exposición a alérgenos del interior, animales como ácaros del polvo, por lo general suele ser directa y a diario, por lo que se puede expresar en una sintomatología persistente (nasal, ocular o bronquial) en pacientes alérgicos a estos alérgenos.<sup>158,161,162</sup>

La distribución hemisférica de diferentes patrones de polinización a lo largo de los meses del año, puede generar diferentes patrones de sensibilización a pólenes, que a fecha actual se ve alterado por los cambios climáticos que aqueja nuestro planeta. La polinización viene determinada por las estaciones del año, por tanto la sintomatología se dará durante los días o semanas que perdure dicho evento tanto de árboles, malezas o gramíneas, generando síntomas dependientes de la estación del año, que podrán ser intermitentes.<sup>158,164</sup>

Excluyendo la influencia climatológica, algunas personas están expuestas a diferentes tipos de alérgenos, ya sea por hobbies, deporte o profesión. Como es el caso de profesionales expuestos a animales como veterinarios, científicos investigadores de biomedicina por lo general, ganaderos, etc., quienes se ven expuestos a alérgenos de animales en sus puestos de trabajo, o los que practican equitación, están expuestos a caballos. Esta población, podría sensibilizarse y desarrollar sintomatología a la exposición a animales, que podrá ser intermitente o persistente.

Madrid, es una ciudad urbana del hemisferio norte, de clima frío y seco, que se ve influenciada por altas tasas de polinización, por lo general de pólenes de gramíneas, olivo, platanero de sombra y ciprés. Así mismo, las temperaturas de invierno son propicias a pasar mayor tiempo dentro de casa, tanto personas como sus mascotas. Por lo que, los aeroalérgenos predominantes de la ciudad de Madrid que afectan en mayor proporción a la población son los pólenes y alérgenos de animales, en menor cuantía los ácaros del polvo y hongos de la

humedad. Esta realidad se ha visto reflejada en nuestro estudio, siendo los extractos alérgicos pautados predominantemente el pólenes de gramíneas y olivo, gato y perro. Así mismo se observó polisensibilización a más de 3 alérgenos en más de la mitad de nuestra población, como fue descrito en el estudio Alergológica en 2005 (España)<sup>165</sup>.

De la mano de la aerobiología de nuestra región, la persistencia o no de la sintomatología fue variada, predominando rinitis alérgica intermitente y asma alérgica persistente. El polen es un alérgeno estacional que puede asociar inicialmente síntomas nasales (rinitis) que se comportarían de forma intermitente, y con el tiempo o exposición a altas concentraciones de pólenes en el ambiente, podrá desarrollar asma. Mientras los alérgenos de animales se mantienen de forma perenne en el ambiente que habita, originando exposición diaria, desarrollando tanto sintomatología nasal como bronquial (asma).

## **2. Inmunoterapia subcutánea en pauta rush administrada mediante bomba de infusión.**

La pauta rush se administró mediante una BI portátil, permitiendo que el extracto alérgico llegue al tejido subcutáneo de forma lenta. Las infusiones fueron de 30 minutos, en comparación con la habitual aplicación inyectable directa al tejido subcutáneo, que requiere un tiempo menor a 1 minuto. Las dosis de la ITSC no fueron premedicadas y se realizó en vida real.

La aplicación de la pauta rush mediante una BI ha tenido como objetivo reducir el riesgo de RAs a la ITSC, además de acortar la fase de inicio a sólo 3 visitas hospitalarias, permitiendo una eficacia clínica en menor tiempo, que con las pautas convencionales.

Los productos de ITSC más utilizados fueron Alutard para extractos de animales y Avanz para extractos de pólenes, menor uso de Pharmalgen para extractos de himenópteros, acorde con el perfil de sensibilización de la población estudiada.

### **3. Seguridad de la inmunoterapia subcutánea en pauta rush administrada mediante bomba de infusión**

Las dosis de la fase de inicio de la ITSC administrada con una BI fue bien tolerada en la mayoría de pacientes, como se observó en un estudio preliminar por nuestro grupo<sup>72</sup>.

La mayoría de RAs adversas se reportaron durante la fase de inicio con BI, como se ha descrito en otros estudios de ITSC<sup>3,50,52</sup>, además de la mayor incidencia de RSs en las pautas rápidas<sup>3,30,44,50,52,57</sup>. Sin embargo, algunas dosis de la fase de mantenimiento, no estuvieron exentas de RAs.

El perfil de seguridad de las dosis con BI no mostró diferencias significativas respecto a las dosis sin BI. Por lo que, nos sugiere que el uso de una BI permite acortar el tiempo de la fase de inicio, manteniendo un buen perfil de seguridad similar a la ITSC habitual (sin BI)<sup>3</sup>.

La ITSC con veneno de himenópteros está asociada a alta incidencia de RLs y de amplia extensión, las cuales son relativamente comunes y ocurren casi en más de la mitad de pacientes, mientras que menos de la quinta parte desarrolla alguna RS<sup>19,166,167</sup>. Las dosis de Pharmalgen vespula no estuvieron exentas de RAs, presentando un alto porcentaje de RLs.

Las dosis con extracto de olivo y polistes dominulus no presentaron RA alguna. Posiblemente si el número de pacientes fuese mayor, podría observarse alguna RA.



El perfil de seguridad con las dosis de ITSC Alutard fue muy bueno y con menor incidencia de RAs que los otros productos y extractos de ITSC, será discutido en detalle más adelante.

La mala tolerancia de ITSC por RA, requirió el uso de premedicación con antihistamínico en las siguientes dosis, logrando una buena tolerancia.

Las RLs a la ITSC se describen en la mayoría de estudios de ITSC, las cuales, por lo general, son de intensidad leve sin llegar a requerir tratamiento. Las RLs asociadas a dosis con BI fueron similares a las descritas por otros estudios de ITSC (dosis sin BI), tanto en incidencia, tiempo de inicio y de duración, intensidad y no necesidad de tratamiento.

El porcentaje de RSs desarrolladas en dosis con BI durante la fase de inicio, fue similar a otros estudios de ITSC en pauta rápida y con dosis habituales (sin BI), como a las dosis sin BI (fase de mantenimiento) de este estudio, a pesar que las RSs a la ITSC, se han visto asociadas a la fase de inicio<sup>3,50,52</sup>. Estos resultados encontrados, nos muestran un buen perfil de seguridad de la dosis con BI, en la pauta rush de la ITSC.

La mayoría de RSs con extracto de pólenes se manifestaron con síntomas cutáneos, mientras que, síntomas nasales y bronquiales con extracto de animales. Por lo que se observó que las RSs pueden manifestarse en diferentes órganos según el extracto alergénico, pólenes de gramíneas, gato y vespula, en este estudio.

La instrucción del reconocimiento y como actuar y tratar una RS tardía por parte del pacientes, siempre se tiene que contemplar en la ITSC<sup>3</sup>. Las dosis con BI no

estuvieron exentas de RS tardías, de leve intensidad y controladas con tratamiento como las dosis sin BI de otros estudios<sup>3,42,57</sup>, siendo la gran mayoría de RSs de inicio inmediato controladas con tratamiento, como se describe en la mayoría de estudios de ITSC<sup>2,3,7,44,50</sup>. La presencia de RSs de grado II con dosis con BI se asocia a que se utilizó una pauta rápida, que como se ha descrito tiende al desarrollo de un número mayor de RS<sup>30,32</sup>.

Dentro de los factores de riesgo para el desarrollo de una RS a la ITSC, se ha mencionado al diagnóstico, severidad y no control de asma, que fue observado en los pacientes con RSs de nuestro estudio, sin ser significativo<sup>3,5,45,47,52-55</sup>.

#### **4. Seguridad de la inmunoterapia subcutánea en pauta rush administrada mediante bomba de infusión, con extractos de gato, perro o caballo**

El perfil de seguridad de la ITSC Alutard gato, perro o caballo en pauta rush y con el uso de una BI, fue bueno y similar a otros estudios en pauta convencional<sup>62</sup>, incluso al de pautas rápidas premedicadas<sup>67</sup>.

El antecedente más próximo a este estudio, fue realizado por Sastre et al (2011) en niños y adultos alérgicos a gato, perro o caballo con ITSC Alutard gato, perro o caballo, respectivamente, en pauta rush con el uso de una BI, encontrando RLs en 14.3% y RSs en 14.3% de los pacientes<sup>72</sup>. Estas RLs se dieron en dosis con BI y fueron de inicio tardío (datos no publicados), como las encontradas en este nuevo estudio.

Los estudios anteriores de ITSC con extracto de gato, por lo general, en pauta convencional, han descrito una incidencia de RLs similares a las dosis de Alutard gato con BI. Van Metre et al (1988) reportó 7.7% de dosis con RL, en adultos con asma alérgica por gato e ITSC con extracto de gato (Alk) en pauta convencional<sup>64</sup>. Varney et al (1997) encontró un menor porcentaje de RL (3.6%

de las dosis), en adultos con rinitis y/o asma alérgica por gato e ITSC Alutard gato (Alk) en pauta convencional<sup>66</sup>, al igual que Álvarez-Cuesta et al (1994) encontró 1.5% de dosis con RL en adultos con rinoconjuntivitis con o sin asma alérgica por gato e ITSC Alutard gato (Alk) en pauta convencional<sup>65</sup>. Además Ewbank et al (2003) observó en adultos alérgicos a gato con rinitis y/o asma e ITSC con extracto de gato (Alk) en pauta cluster premedicada con antihistamínico oral, RAs en 4.7% de pacientes, la cual fue 1 sólo RL en 1 paciente en todo su estudio.

Los estudios de ITSC con extracto de gato en pauta convencional y sin premedicación han descrito un menor porcentaje de dosis con RS, Alvarez-Cuesta et al (1994)<sup>65</sup>, Van Metre et al (1988)<sup>64</sup>, Varney et al (1997)<sup>66</sup> reportaron 0.41%, 0.6% y 1.8% de dosis asociaron RS a la ITSC Alutard gato (Alk). Así mismo, las pautas rápidas premedicadas con antihistamínico muestran escaso o ningún desarrollo de RS, como ha reportado Ewbank et al (2003), 0% de RSs en una pauta cluster con toma previa de loratadina, demostrando la acción de la premedicación antihistamínica en la tolerancia de la ITSC<sup>67</sup>.

Las dosis de ITSC Alutard gato con BI en pauta rápida asociaron un ligero mayor porcentaje de RSs que los estudios descritos, propio de la naturaleza de las pautas rápidas que ven asociadas en mayor frecuencia al desarrollo de RSs<sup>3,50,52</sup> sin ser mayor a otros estudios de ITSC con otros aeroalérgenos en pauta rush. Así mismo la frecuencia de RSs a dosis de Alutard gato tanto con o sin BI (mantenimiento) de este estudio fue similar, a pesar que la fase de inicio se ha visto asociada mayor desarrollo de RSs<sup>3,50,52</sup>.

La ITSC con extracto de perro al parecer ha asociado escaso desarrollo de RLs y poco o ninguna de RSs en los estudios reportados, como se ha visto en las dosis de Alutard perro con BI (ninguna RS) y ninguna en el estudio de Sastre et

al (2011)<sup>72</sup>. Valovirta et al (1984) describió escasas RLs de leve intensidad y ninguna RS a la ITSC con extracto de perro (casa comercial no descrita en la publicación, sólo comenta es un extracto adsorbido en aluminio) en pauta convencional, en niños con asma alérgica por perro<sup>68</sup>.

Otros estudios de ITSC con extracto de gato o perro han sido realizados, pero sus datos de seguridad son resultado de la sumatoria de RAs tanto a extracto de gato como de perro, por lo que no podemos compararlos precisamente con nuestros datos, salvo una referencia orientativa. Se describen brevemente:

- Bertelsen et al (1989) reportó en niños con asma alérgica por gato o perro e ITSC Alutard gato o perro (Alk) en pauta convencional, RLs en 21.4% y RSs en 35.7% de niños<sup>62</sup>.
- Lilja et al (1989) reportó en niños con asma alérgica por gato o perro e ITSC Aquagen (Alk) en pauta rush, RLs en 0.7% y RSs en 7.7% de las dosis, mientras en adultos con ITSC Alutard (Alk) en pauta convencional, RLs en 0.5% y RSs en 4% de las dosis, en la fase de inicio<sup>61</sup>.
- Haugaard et al (1992) reportó en adultos con asma alérgica por gato o perro e ITSC Alutard (Alk) en pauta cluster, escasas RLs y RSs en 16% de las dosis en la fase de inicio, y 8.3% de las dosis en la fase de mantenimiento<sup>63</sup>.

El buen perfil de seguridad en pacientes con ITSC Alutard caballo, fue tan seguro a lo reportado por Nanda et al (2014), que no observó RS alguna en 8 pacientes con rinitis alérgica a caballo (niños y adultos) e ITSC con extracto de caballo (Greer) en pauta convencional<sup>71</sup>, y más seguro que los resultados encontrados por Fernández-Tavora et al (2002), 8.3% de pacientes con ITSC Alutard caballo (Alk) en pauta convencional, desarrollaron RS y 12% RL<sup>70</sup>. Posiblemente la valoración del perfil de seguridad requiera incluir más pacientes alérgicos a caballo, pues en nuestro estudio sólo contamos con 6 pacientes.

## 5. Diagnóstico molecular en pacientes alérgicos a gato, perro, caballo

Fel d 1 en alérgicos a gato, Can f 1 y Can f 5 en alérgicos a perro y Equ c 1 e alérgicos a caballo, fueron los alérgenos predominante reconocidos por los pacientes de este estudio, como se ha reportado en todos los estudios de perfil molecular con alérgenos de animales, excepto Can f 5. Estos alérgenos mayoritarios han sido señalados como indicadores de sensibilización primaria y marcadores específicos de alergia a gato<sup>92-95,111</sup>, perro<sup>113</sup> o caballo<sup>107</sup>, respectivamente.

Mención especial merece Can f 5, kaliceína prostática del perro, recientemente descrito como un alérgeno mayoritario del perro. El reconocimiento de Can f 5 en nuestros pacientes, correspondió al encontrado inicialmente por Mattsson et al (2009)<sup>105</sup> en pacientes suecos, y mayor al descrito en una población de Madrid<sup>83</sup> y en una población polaca<sup>119</sup>.

La existencia de pacientes alérgicos a perro y monosensibilizados a Can f 5 (en referencia a los sólo 4 alérgenos de perro testados) no es despreciable<sup>83,119</sup>. Por lo que, el comportamiento de la sensibilización de Can f 5, es de un alérgeno mayoritario capaz de generar sensibilización primaria a perro.

Estos hallazgos nos hacen reflexionar en el desconocimiento actual, si los extractos de perro tanto para diagnóstico (pruebas cutáneas) como tratamiento (ITSC), tienen incluido Can f 5, así como cuál es la concentración adecuada en cada caso. La realización de pruebas cutáneas con extractos que no contienen Can f 5 en pacientes monosensibilizados a Can f 5, nos llevaría a un diagnóstico falso negativo, mientras que el uso de ITSC sin contenido de Can f 5 en pacientes sensibilizado a Can f 5, sería un fallo terapéutico por mala selección de tratamiento. Así mismo, debemos revalorar la solicitud del perfil molecular a perro en la práctica clínica, la cual deberá incluir Can f 5 y no quedarnos sólo

con el resultado de Can f 1, reincidiendo una vez más en un diagnóstico falso negativo.

Actualmente, se debe solicitar a las casas comerciales fabricantes de extractos de perro, la certificación y cuantificación de Can f 5 contenida en éstos, así como para Can f 1, y Fel d 1 en el caso de extracto de gato. La dosis de Fel d 1 en un extracto de ITSC que brinda eficacia clínica e inmunológica es 15 ug/ml<sup>67</sup>, e igualmente 15 ug/ml de Can f 1 brinda eficacia inmunológica<sup>114</sup>.

Los pacientes alérgicos a perro sensibilizados y monosensibilizados a Can f 5 de este estudio, recibieron Alutard perro, a pesar que en su bibliografía de referencia no tiene descrita ni cuantificada la presencia de Can f 5. Por lo que decidimos averiguar la presencia y cuantificación de Can f 5 en Alutard perro.

La casa comercial Alk-Abelló (Madrid, España) fabricante de Alutard perro, realizó un inmunoblotting- Ig E en condiciones estándar, con el suero de 7 pacientes monosensibilizados a Can f 5 de nuestra práctica clínica y el extracto de perro que comercializan (Alk-Abelló, Madrid). Se muestra el inmunoblotting en la Figura 5.

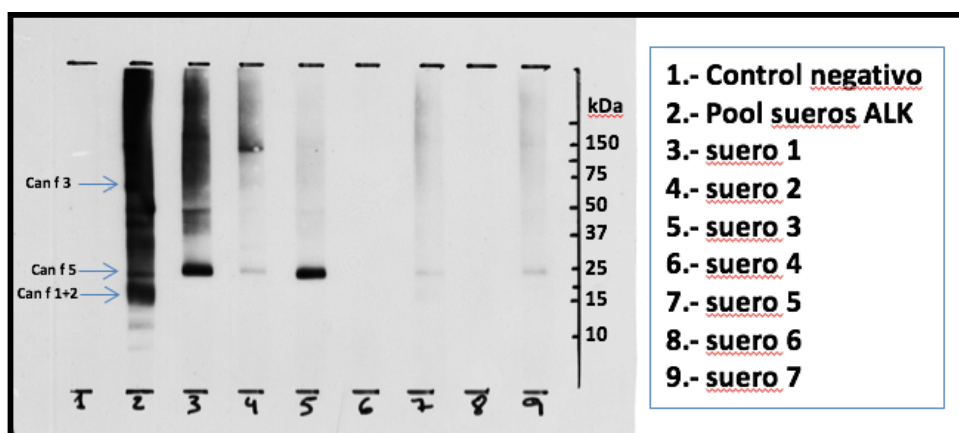


Figura 5: Inmunoblotting- Ig E con sueros de 7 pacientes monosensibilizados a Can f 5 y extracto de perro (Alk-Abelló, Madrid). Ninguno de los sueros reconoció

Can f 1 ni Can f 2 ni Can f 3 (según pesos moleculares). Suero 1 y 2 reconocieron bandas de alto peso molecular (posiblemente otros alérgenos no conocidos), suero 4 y suero 6 no reconocieron banda alguna.

El Inmunoblotting-Ig E mostró que la banda con peso molecular correspondiente a Can f 5 (28 Kda), fue reconocida en 5 de los 7 sueros de pacientes monosensibilizados a Can f 5. Los 2 pacientes que no reconocieron esta banda, presentaban valores bajos de Ig E a Can f 5 y a caspa de perro.

Para la cuantificación de Can f 5, recurrimos a los investigadores suecos que identificaron y caracterizaron este alérgeno ( data on file). Se les envió 5 viales de mantenimiento de Alutard perro, detectando la presencia de 0.71 µg/ml de Can f 5. La cuantificación de Can f 1 del extracto utilizado fue de 3,21 µg/ml

El reconocimiento por Inmunoblotting-Ig E y cuantificación de Can f 5 en Alutard perro, nos da la opción de indicarla en pacientes sensibilizados a Can f 5, aunque desconocemos cuál sería la concentración mínima necesaria de Can f 5 capaz de generar eficacia clínica, por lo que se requiere ampliar estudios sobre este alérgeno mayoritario de perro.

El origen prostático de Can f 5 nos orienta que es exclusivo de perros machos<sup>105</sup>, por lo que pacientes monosensibilizados a Can f 5 (respecto a los 4 alérgenos testados) tolerarían la exposición a perras como a perros castrados, en quienes la producción de Can f 5 se podría ver disminuida.

En nuestra experiencia clínica, observamos pacientes monosensibilizados a Can f 5 expuestos sólo a perras hembras cachorras o adultas, castradas o no castradas, negando exposición previa y actual a perros machos castrados o no castrados. Este dato clínico nos conduce a pensar que las perras tendrían alguna

fuente de producción de Can f 5, o podrían ser portadoras de Can f 5 en su caspa o piel, secundario al contacto directo con otros perros machos no castrados. Por lo que, es necesario esclarecer estos hallazgos, sin despreciar el potencial de sensibilización que puedan tener otros alérgenos de perro no testados en la actualidad, como por ejemplo los alérgenos descritos recientemente en la saliva de perro<sup>118</sup>, y su repercusión clínica.

El perfil molecular nos permitió observar que un grupo de pacientes alérgicos a gato con pruebas cutáneas e Ig E positiva a caspa de gato, no reconocieron alérgeno probado alguno, además de presentar sintomatología clínica persistente de leve a severa intensidad a la exposición a gatos. Similar observación se vio en 1 paciente alérgico a caballo. Los pacientes alérgicos a perro reconocieron al menos uno de los 4 alérgenos testados, lo que nos hace ver que la cuantificación de Can f 1 y Can f 5 puede abarcar el diagnóstico de alergia a perro en la mayoría de pacientes.

La existencia de otros patrones de sensibilización a gato, perro o caballo, que no se disponen comercialmente en la actualidad, nos pone en la situación de revalorar un perfil molecular negativo a gato, perro o caballo en un paciente con sintomatología clínica a la exposición a estos animales, podría ser que estemos ante un cuadro clínico ocasionado por un alérgenos no testado. Polovic et al (2013) describió en una serie sueca, que el 20% de pacientes sintomáticos a la exposición a perro, reconocen alérgenos presentes en la saliva de perro, Ig E positiva a saliva de perro e Ig E negativa a caspa de perro<sup>118</sup>.

Esperamos en un futuro cercano, disponer comercialmente de una amplia cartera de alérgenos de animales, sobre todo gato y perro, que predominan en la actualidad como mascotas domiciliarias. Permite hacer un diagnóstico y tratamiento preciso a nivel molecular.



El reconocimiento de albúmina y otras lipocalinas de gato, perro y caballo fue similar a lo reportado por otros estudios<sup>88,99,101,102,107</sup>. La sensibilización a albúmina sérica suele ser minoritaria en todos los casos, y se puede ver envuelta en un patrón de reactividad cruzada entre animales mamíferos<sup>90,91,103</sup>, el cual no ha sido motivo de este estudio.

#### **5.1. Diagnóstico molecular y perfil de seguridad de la inmunoterapia subcutánea con extracto de gato, perro y caballo.**

Conocer factores de riesgo o predecir mediante el perfil molecular, el posible desarrollo de una RA a la ITSC, sería de gran utilidad para asegurar un buen perfil de seguridad de la ITSC.

En el caso del perfil molecular a pólen de gramíneas y olivo se ha visto que está asociado al perfil de seguridad de la ITSC, ya sea por el número de alérgenos sensibilizados o determinados patrones de sensibilización<sup>86,168</sup>. La ITSC Alutard gato presentó una tendencia a desarrollar una RL o una RS en pacientes con valores moderado- altos de Ig E a algún alérgeno de gato, sin llegar a ser significativa y no ha sido descrita hasta la fecha.

El perfil molecular de alérgenos de perro o caballo no mostró relación con el perfil de seguridad a la ITSC. El escaso número de RAs observadas en la ITSC Alutard a perro y caballo, sólo RLs en ambos casos, y pocas en la ITSC Alutard gato, posiblemente no nos permite objetivar esta relación si existiese, mientras que un número mayor de pacientes podría observar diferencias significativas dado que las pruebas estadísticas son sensibles al tamaño de la muestra. La duda que resta es, si el análisis adolece de falta de potencia por falta de muestra o es que las RAs no se relacionan con el perfil molecular de los pacientes alérgicos a gato, perro o caballo.

## **6. Eficacia clínica de la inmunoterapia subcutánea Alutard con extracto de gato y perro**

La eficacia clínica de la ITSC con alérgenos está avalada por muchos estudios, incluyendo metaanálisis en pacientes alérgicos a pólenes con rinitis<sup>6</sup> o asma<sup>5</sup>. En el caso de extractos alergénicos de gato y perro, durante la década de los 80 y 90 fue estudiada con mayor énfasis, y actualmente es poco estudiada en comparación a otros alérgenos.

Los estudios previos a esta tesis doctoral, han reportado eficacia clínica e inmunológica con la ITSC con extracto de gato<sup>61-67,69,112,130,131</sup> y con extracto de perro<sup>61,62,68,69,114,130,131</sup> en comparación a placebo, que se describen en Tabla 5.

Los parámetros evaluados en el caso de eficacia clínica en estudios previos, han sido: sensibilidad cutánea, hiperreactividad bronquial (HRB), sensibilidad conjuntival a extracto de gato o perro, puntuación de síntomas y tolerancia a la exposición de gato o perro. La eficacia inmunológica ha sido evaluada mediante la cuantificación de Ig G, Ig G4 e Ig E a extracto de gato o perro, según correspondía. Se describirá brevemente los hallazgos significativos de los estudios de eficacia clínica previa a esta tesis doctoral.

La sensibilidad cutánea al extracto de gato disminuye significativamente en los pacientes con ITSC con extracto de gato<sup>62,64,65,67,69,97,126,128,131</sup>, independientemente del tiempo de tratamiento en la que fue valorada.

Nanda et al (2004) observó que la disminución de la sensibilidad cutánea encontrada a las 5 semanas (tiempo que tardaron los pacientes en llegar a la dosis de mantenimiento) fue predictiva de la respuesta al año de tratamiento con la ITSC con extracto de gato<sup>112</sup>. Y Ewbank et al (2003) reportó que las dosis

de 3 y 15  $\mu\text{g}$  de Fel d 1 son capaces de generar disminución en la sensibilidad cutánea, no con dosis de 0.6  $\mu\text{g}$  de Fel d 1 ni con placebo <sup>67</sup>.

Se vuelve a mencionar la necesidad de conocer la concentración de los alérgenos en el extracto alergénico. En el caso de los estudios que observaron la disminución de la sensibilidad cutánea a extracto de gato, coinciden con concentraciones mayores a 3  $\mu\text{g}$  de Fel d 1 cuantificadas en sus extractos utilizados, como 4.3  $\mu\text{g}$ <sup>131</sup>, 13.2  $\mu\text{g}$ <sup>65</sup>, 13.8  $\mu\text{g}$ <sup>64</sup> y 15  $\mu\text{g}$  <sup>66,67</sup>.

La HRB al extracto de gato disminuyó significativamente en los pacientes con ITSC con extracto de gato, a partir de los 4 meses de tratamiento o más<sup>61-65,126,128,130</sup>. Una pronunciada disminución de la HRB al extracto de gato se observó a los 2 años de tratamiento con ITSC, según el estudio de Lilja et al (1989)<sup>130</sup> en comparación al 1º año. La HRB inespecífica disminuyó significativamente para histamina<sup>61,63,130</sup>, mientras a metacolina no mostró cambios<sup>64,65,128</sup>.

La sensibilidad conjuntival determinada por provocación conjuntival con extracto de gato, disminuyó significativamente al igual que los parámetros anteriores, siendo valorada en todos los casos al año de tratamiento<sup>65,66,69</sup>.

Los estudios de ITSC con extracto de perro, también han mostrado una disminución significativa de la sensibilidad cutánea<sup>62,68,69,114</sup> como la sensibilidad conjuntival (mediante provocación ocular)<sup>69,129</sup> al extracto de perro, al año de ITSC. A diferencia, la HRB no varió al extracto de perro ni histamina en el 1º año de ITSC<sup>63,129,130</sup>, pero sí en el 2º año de ITSC como reportó Lilja et al (1988)<sup>61</sup>, sin haberlo observado en el 1º año de tratamiento<sup>130</sup>. Sólo el estudio de Bertelsen et al (1989) encontró una disminución de la HRB a extracto de perro a los 9 meses de ITSC<sup>62</sup>.

Lent et al (2006) ha descrito que dosis de 3 y 15  $\mu\text{g}$  de Can f 1 son capaces de generar disminución en la sensibilidad cutánea, no con dosis de 0.6  $\mu\text{g}$  de Can f 1 ni con placebo<sup>114</sup>. No existen reportes de concentración de Can f 1 en los extractos de ITSC en estos estudios. Hedlin et al (1986) menciona la presencia de 76  $\mu\text{g}$  de Can f 3 en la ITSC utilizada<sup>131</sup>.

Otro de los parámetros que se han estudiado en estos estudios, es la sintomatología en vida real a la exposición a gato o perro. Observándose buena tolerancia a la exposición tanto a gato como perro en pacientes con ITSC con extracto de gato<sup>61-63,69,130</sup> o perro, durante 1 año de tratamiento, sin llegar a ser significativo. La mayoría de estudios coinciden en que la tolerancia es mayor con gato, mientras con perro es menos representativa<sup>63,69,130</sup>. Valovirta et al (1984)<sup>68</sup> describió mayor tolerancia a la exposición a perro en un periodo corto tiempo después de 1 año de ITSC.

La puntuación de síntomas sólo ha sido evaluada en 3 estudios con extracto de gato observando una disminución significativa en esta puntuación<sup>65,66,112</sup>, ya sea como promedio diario de puntuación de síntomas y uso de medicación (recogidos en una cartilla diaria de síntomas y medicación)<sup>65</sup>, o a la exposición natural a 3 gatos en un ambiente cerrado, el cual estaba habitado por estos gatos durante 8 años previos (recogidos en una cartilla de síntomas previo, durante y posterior a la exposición)<sup>66</sup> o durante o posterior a la provocación nasal con extracto de gato (Hollister- Stier)<sup>112</sup>, en pacientes que han recibido 1 año de tratamiento. Los extractos de gato de estos 3 estudios contenían 13.2  $\mu\text{g}$ <sup>65</sup> y 15  $\mu\text{g}$ <sup>66,112</sup> de Fel d 1. Mientras, que sólo 1 estudio con extracto de perro ha evaluado la puntuación de síntomas, recogidos posterior a la realización de una provocación nasal con extracto de perro (Hollister-Stier), sin observar diferencias significativas a las 5 semanas de la ITSC<sup>114</sup>.

En esta tesis doctoral hemos observado las variaciones clínicas que tienen los pacientes alérgicos a gato o perro con ITSC Alutard con extracto de gato o con extracto de perro respectivamente, valorando pruebas de función pulmonar (espirometría, test de broncodilatación, FeNO), así como cuestionarios que evalúan la calidad de vida, control, puntuación de síntomas y uso de medicación en rinitis y asma, a lo largo del 1º año de tratamiento. No existe estudio similar con el que podamos comparar nuestros datos, salvo la puntuación de síntomas, o que se compare con otros extractos alergénicos.

Las diferencias de las pruebas de función pulmonar como la espirometría y FeNO se dan entre la visita inicial y la visita del 6º mes. Los valores de FeNO a pesar de disminuir con el paso del tiempo respecto al valor de la visita inicial, la tercera parte de pacientes mantuvieron valores altos de FeNO a lo largo del estudio independientemente de la mejoría clínica.

Los pacientes sensibilizados a animales (gato, perro) o ácaros de polvo, expuestos a estos alérgenos de forma constante, suelen presentar valores de FeNO más altos de lo habitual<sup>169</sup>. El contacto directo a diario con gato o perro se dio en la mayoría de pacientes, por lo que explicaría la persistencia de valores altos de FeNO.

Todos los cuestionarios realizados, ESPRINT-15, AQLQ, ACT, EVA, puntuación de síntomas y uso de medicación, muestran gran mejoría clínica en la visita del 6º mes, al igual que las pruebas de función respiratoria. Esta mejoría es mantenida o hay una modesta mejoría en la visita del 12º mes, respecto a la visita del 6º mes.

La EVA y la puntuación de síntomas oculares fueron los únicos parámetros que mostraron cambios significativos en la visita del 12º mes en comparación a la visita del 6º mes. La mejoría fue mayor para síntoma bronquiales (asma), seguido de los síntomas nasales (rinitis) y menor mejoría para los síntomas oculares (conjuntivitis). El uso de medicación de rescate disminuyó (antihistamínicos y b2 agonistas).

Los pruebas de función pulmonar como los cuestionarios de calidad de vida, control, sintomatología y uso de medicación en pacientes con rinitis y/o asma, demuestran que la mejoría clínica es rápida e importante a los 6 meses de tratamiento, incluso antes, sin la evitación del contacto directo a gato o perro en la mayoría de los pacientes.

Como ya hemos mencionado previamente, nuestros resultados no pueden ser comparados con los estudios realizados que evalúan la eficacia clínica de la ITSC con extracto de gato o perro, ya que los parámetros evaluados en este estudio no han sido realizados por otros investigadores, excepto la puntuación de síntomas y uso de medicación. Así mismo, debemos resaltar que este estudio ha sido realizado con pacientes en vida real (sin grupo placebo), mientras los estudios descritos a lo largo de este estudio han sido doble- ciego controlado con placebo.

El estudio más próximo al nuestro, respecto a la puntuación de síntomas y uso de medicación fue realizado por Álvarez-Cuesta et al (1994) mediante la recogida de datos diarios en una cartilla<sup>65</sup>. Observó una mejoría de síntomas como del uso de medicación al año de tratamiento con la ITSC Alutard gato en comparación al grupo placebo. La concentración de Fel d 1 en el extracto de gato fue de 13.2 µg. La puntuación de síntomas y uso de medicación siguió la cartilla utilizada en el estudio de Dreborg et al (1986), quien valoró la eficacia

clínica de la ITSC a *Cladosporium herbarum* en niños, puntuando los síntomas nasales (estornudos, rinorrea y congestión), oculares (enrojecimiento, prurito e hinchazón) y síntomas bronquiales, que fueron clasificados como leve, moderado o severo y valorados tanto por la mañana como por la noche. Así mismo, los datos recogidos del uso de medicación consistió en el número total de tabletas, cápsulas, puff o inhalaciones, gotas durante 24 horas. Los otros estudios evaluaron la puntuación de síntomas a lo largo del tratamiento, durante o posterior a la realización de provocación nasal con extracto de gato<sup>112</sup> o exposición directa a gatos<sup>66</sup>, que no es el caso de nuestro estudio.

La disminución de la puntuación de síntomas y uso de medicación en nuestros pacientes es similar al encontrado por Álvarez-Cuesta et al (1994) para extracto de gato. Cabe resaltar que tanto nuestro estudio como el que se menciona, utilizaron el mismo tipo de ITSC (Alutard gato, Alk) con una concentración de Fel d 1 superior a 13ug.

#### **6.1. Respuesta a la inmunoterapia subcutánea Alutard con extracto de gato o perro**

Los resultados obtenidos de los cuestionarios realizados, fueron agrupados según la variación mínima descrita para cada cuestionario, por lo que se observó una buena o muy buena respuesta la ITSC Alutard gato o perro en la mayoría de los pacientes, a pesar de no evitar el contacto con sus animales. Este hallazgo nos debería hacer cambiar en la forma de pensar habitual, cuando restringimos el contacto de mascotas mientras reciben la ITSC. Ya que no es necesario indicar la ruptura de los lazos afectivos de nuestros pacientes con sus mascotas que suelen ser muy fuertes, lo que lleva a muchos pacientes a infravalorar su sintomatología, haciéndola parte de su vida, viéndolo como algo normal y no tienen conciencia de enfermedad.

Un grupo reducido de pacientes no obtuvo respuesta a la ITSC Alutard respecto a la visita inicial, y algunos pudieron empeorar ya sea en la visita del 6º mes o en la visita del 12º mes. Una de las explicaciones a estos resultados observados, podría ser que la fecha de la visita haya coincidido con la temporada de polinización, al cual estos pacientes tienen alergia a dicho polen, por lo que podría haberse dado una exacerbación de su sintomatología persistente, sin poder objetivar la mejoría clínica a la ITSC Alutard gato o perro. Así mismo, no se puede descartar que la ITSC Alutard no haya ejercido efecto clínico alguno sobre estos pacientes, en quienes, sería oportuno revalorar la etiología de su sintomatología e incluso redireccionar la medicación de base pauta según sea el caso.

No se encontró relación en la respuesta a la ITSC Alutard gato o perro, respecto a los valores de FeNO, perfil molecular, perfil de seguridad, edad ni sexo. En algunos casos podría influir la cantidad de pacientes valorados, como la baja incidencia de RAs. Posiblemente un estudio con un mayor número de pacientes podría objetivarse diferencias significativas, sin descartar que sea real la no existencia de estas relaciones.

## **6.2. Diferencias de la eficacia clínica de la inmunoterapia subcutánea entre extracto de gato o perro**

El último análisis de eficacia, pudo observar que los pacientes alérgicos a perro en la visita inicial presentaron mayor afección de su calidad de vida en relación a síntomas de asma y las emociones que éstos ocasionan, así mismo requerían mayor uso de medicación en general, sobre todo de corticoides inhalados y antihistamínicos.

Los pacientes con la ITSC Alutard perro presentaron valores de FeNO más elevados, mayor percepción de la intensidad de sus síntomas (EVA) y mayor



necesidad de uso de antihistamínicos, que los pacientes con la ITSC Alutard gato en la visita del 6º mes.

En la visita del 12º mes, los pacientes con la ITSC Alutard perro mantuvieron mayor percepción de la intensidad de sus síntomas (EVA) y mayor necesidad de uso de medicación en general, así mismo valores menores del cociente VEMS/CVF de la espirometría y mayor afección de su calidad de vida en relación a rinitis y sus actividades diarias.

Podemos concluir que los pacientes con ITSC Alutard perro presentaron ligeramente una menor eficacia clínica que los pacientes con ITSC Alutard gato, que se ve respaldada en el mayor porcentaje de pacientes con buena o muy respuesta a la ITSC Alutard gato, en comparación a la respuesta a la ITSC Alutard perro.

Esta diferencia en eficacia clínica, podría ser debido a la calidad del extracto de perro, ya sea por falta de concentración alérgica acorde al alérgeno que está sensibilizado el paciente, por ejemplo Can f 5 está presente en menor concentración que Can f 1 según la cuantificación realizada, además desconocemos la concentración necesaria para generar eficacia; como también la ausencia de alérgenos que estén generando la sintomatología en el paciente y no probamos, porque no se dispone de ellos, como los descritos recientemente contenidos en la saliva de los perros. De hecho el extracto de gato contenía 15 µg/ml de Fel d 1, mientras que el de perro contenía 3,21 µg/ml de Can f 1 y 0.71 µg/ml de Can f 5.

**7. Nueva experiencia: Seguridad de la inmunoterapia subcutánea en pauta ultrarush administrada mediante bomba de infusión, con extractos de gato o perro, con o sin premedicación**

El uso de una BI permitió llegar a la dosis de mantenimiento en una sólo visita hospitalaria, durante 4 horas de infusión continua y sin premedicación, aunque asoció una incidencia alta de RSs a la ITSC, como se ha descrito en pautas ultrarush con veneno de himenópteros<sup>51,270</sup>. Los pacientes que recibieron premedicación con antihistamínico oral tuvieron mucho menor incidencia de RSs como RLs.

Con esta nueva pauta se observó que la premedicación con antihistamínicos previene el desarrollo de RSs y RLs, a pesar de utilizarse una pauta ultrarush.

# ***CONCLUSIONES***

## CONCLUSIONES

### Objetivos primarios

- La administración de la fase de inicio de la inmunoterapia subcutánea en pauta rápida con alérgenos mediante una bomba de infusión presentó un buen perfil de seguridad, similar a pautas convencionales y mejor que otras pautas rápidas descritas.
- La inmunoterapia subcutánea Alutard con extracto de gato o perro demostró una eficacia clínica a los 6 meses de tratamiento mantenida a los 12 meses, manteniendo el contacto directo con gato o perro.

### Objetivos secundarios

- Fel d 1, Can f 1, Can f 5, Equ c 1 fueron los alérgenos que con mas frecuencias reconocieron los alérgicos a gato, perro o caballo y por tanto deberían estar presentes y cuantificados en los extractos tanto de diagnóstico como de tratamiento.
- El perfil de seguridad y eficacia de la inmunoterapia subcutánea en pauta rápida del extracto Alutard de gato, perro o caballo no se relacionó con el perfil de reconocimiento molecular (Ig E) de los alérgenos de epitelios.
- El inicio del efecto clínico de la inmunoterapia subcutánea ALUTARD de epitelios de perro y gato aparece tras una pauta rápida a los 2 meses de tratamiento.
- La inmunoterapia con gato fue mas efectiva que la de perro en parámetros de calidad de vida en rinitis y asma, control del asma, percepción de la intensidad de los síntomas y uso de medicación de rescate.
- El perfil de seguridad de una pauta ultrarápida con extracto de perro y gato aumenta si los pacientes son pretratados con antihistamínicos.

# ***REFERENCIAS***

## REFERENCIAS

1. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. WHO position paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy* 1998; 53 (44 suppl):1-42.
2. Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Malling HJ, Valovirta E; EAACI, Immunotherapy Task Force. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2006;61 Suppl 82:1-20.
3. Cox L, Nelson H, Lockey R, Calabria C, Chacko T, Finegold I, et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Jan;127(1 Suppl):S1-55
4. Burks AW, Calderon MA, Casale T, Cox L, Demoly P, Jutel M, et al. Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/European Academy of Allergy and Clinical Immunology/PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 May;131(5):1288-96.
5. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Aug 4;(8):CD001186.
6. Calderon MA, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jan 24;(1):CD001936.
7. Calderón MA, Casale TB, Togias A, Bousquet J, Durham SR, Demoly P. Allergen-specific immunotherapy for respiratory allergies: from meta-analysis to registration and beyond. *J Allergy Clin Immunol* 2011, 127(1):30–38.
8. Shamji MH, Durham SR. Mechanisms of immunotherapy to aeroallergens. *Clin Exp Allergy*. 2011 Sep;41(9):1235-46.
9. Des Roches A, Paradis L, Menardo JL, Bouges S, Daurés JP, Bousquet J. Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus*

- extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children. *J Allergy Clin Immunol*. 1997 Apr;99(4):450-3.
10. Pajno GB, Barberio G, De Luca F, Morabito L, Parmiani S. Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study. *Clin Exp Allergy*. 2001 Sep;31(9):1392-7.
  11. Inal A, Altintas DU, Yilmaz M, Karakoc GB, Kendirli SG, Sertdemir Y. Prevention of new sensitizations by specific immunotherapy in children with rhinitis and/or asthma monosensitized to house dust mite. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2007;17(2):85-91.
  12. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Høst A, et al (The PAT investigator group). Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy*. 2007 Aug;62(8):943-8.
  13. Jacobsen L, Wahn U, Bilo MB. Allergen-specific immunotherapy provides immediate, long-term and preventive clinical effects in children and adults: the effects of immunotherapy can be categorised by level of benefit -the centenary of allergen specific subcutaneous immunotherapy. *Clin Transl Allergy*. 2012 Apr 13;2:8.
  14. Calderon MA, Gerth van Wijk R, Eichler I, Matricardi PM, Varga EM, Kopp MV, et al. Perspectives on allergen-specific immunotherapy in childhood: An EAACI position statement. *Pediatr Allergy Immunol* 2012; 23: 300–306.
  15. Bousquet J, Schünemann HJ, Samolinski B, Demoly P, Baena-Cagnani CE, Bachert C, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): achievements in 10 years and future needs. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Nov;130(5):1049-62.
  16. Sociedad española de neumología y cirugía torácica (SEPAR). GEMA 4.0. Guía española para el manejo del asma. *Archivos de Bronconeumología*. 2015; 51. Extra 1:2-54.

17. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global initiative for asthma (GINA) 2014. <http://ginasthma.org>.
18. Zuberbier T, Bachert C, Bousquet PJ, Passalacqua G, Walter Canonica G, Merk H, et al. GA<sup>2</sup> LEN/EAACI pocket guide for allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and asthma. *Allergy*. 2010 Dec;65(12):1525-30.
19. Pesek RD, Lockey RF. Treatment of Hymenoptera venom allergy: an update. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014;14:340–346.
20. Bonifazi F, Jutel M, Bilo BM, Birnbaum J, Muller U. Prevention and treatment of hymenoptera venom allergy: guidelines for clinical practice. *Allergy* 2005;60:1459–1470.
21. Bae JM, Choi YY, Park CO, Chung KY, Lee KH. Efficacy of allergen-specific immunotherapy for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Jul;132(1):110-7.
22. Pitsios C, Demoly P, Bilò MB, Gerth van Wijk R, Pfaar O, Sturm GJ, et al. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. *Allergy*. 2015 Aug;70(8):897-909.
23. Francis JN, Durham SR. Adjuvants for allergen immunotherapy: experimental results and clinical perspectives. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2004 Dec;4(6):543-8.
24. Radulovic S, Wilson D, Calderon M, Durham S. Systematic reviews of sublingual immunotherapy (SLIT). *Allergy*. 2011 Jun;66(6):740-52.
25. Canonica GW, Bousquet J, Casale T, Lockey RF, Baena-Cagnani CE, Pawankar R, et al. Sub-lingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2009. *Allergy* 2009;64(suppl 91):1-59.
26. Sánchez-García S, Rodríguez del Río P, Escudero C, García-Fernández C, Ramirez A, Ibáñez MD. Efficacy of oral immunotherapy protocol for specific oral tolerance induction in children with cow's milk allergy. *Isr Med*



- Assoc J. 2012 Jan;14(1):43-7.
27. Senti G, Graf N, Haug S, Rüedi N, von Moos S, Sonderegger T, Johansen P, et al. Epicutaneous allergen administration as a novel method of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Nov;124(5):997-1002.
28. Tsai JJ, Liao EC, Tsai FH, Hsieh CC, Lee MF. The effect of local nasal immunotherapy in allergic rhinitis: using strips of the allergen *dermatophagoides pteronyssinus*. *J Asthma*. 2009 Mar;46(2):165-70.
29. Senti G, Prinz Vavricka BM, Erdmann I, Diaz MI, Markus R, McCormack SJ, et al. Intralymphatic allergen administration renders specific immunotherapy faster and safer: a randomized controlled trial. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Nov 18;105(46):17908-12.
30. Cox L. Accelerated immunotherapy schedules: review of efficacy and safety. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006 Aug;97(2):126-37; quiz 137-40, 202.
31. Pfaar O, Leitzbach S, Hörmann K, Klimek L. Cluster protocols in SCIT: enough evidence for practical use? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10:188-93.
32. Cox L. Advantages and disadvantages accelerated immunotherapy schedules. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Aug;122 (2): 432-4.
33. Justicia JL, Barasona MJ, Serrano P, Moreno C, Guerra F. Predicting patients at high-risk of systemic reactions to cluster allergen immunotherapy: a pilot prospective observational study. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007;17:386-92.
34. Moreno C, Fernández-Távora L, Acero S, Alonso MD, Barahona MJ, Blanco R, et al. Tolerance of a cluster schedule on the treatment of seasonal allergic respiratory disease with pollen extracts quantified in mass units. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2003;13:221-7.
35. Schubert R, Eickmeier O, Garn H, Baer PC, Mueller T, Schulze J, et al.

- Safety and immunogenicity of a cluster specific immunotherapy in children with bronchial asthma and mite allergy. *Int Arch Allergy Immunol*. 2009;148:251-60.
36. Zhang L, Wang C, Han D, Wang X, Zhao Y, Liu J. Comparative study of cluster and conventional immunotherapy schedules with *dermatophagoides pteronyssinus* in the treatment of persistent allergic rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2009;148:161-9.
  37. Tabar AI, Fernández-Távora L, Alonso R, Castillo R, Cisteró-Bahima A, de la Torre-Morin F, et al. Tolerance of a cluster schedule with a house dust mite extract quantified in mass units: multicentre study. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2004;14:193-7.
  38. Gamboa P, González G, Jauregui I, Jorró G, Molero I, Eseverri JL, et al. A prospective and multicenter safety-monitoring study of a short up-dosing schedule of immunotherapy with a mass-units-standardized extract of mites. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2004;32:13-7.
  39. Guardia P, Moreno C, Justicia JL, Conde J, Cimarra M, Díaz M, et al. Tolerance and short-term effect of a cluster schedule with pollen-extracts quantified in mass-units. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2004;32:271-7.
  40. Pfaar O, Klimek L, Fischer I, Sieber J, Amoroso S, Moreno Aguilar C, et al. Safety of two cluster schedules for subcutaneous immunotherapy in allergic rhinitis or asthma patients sensitized to inhalant allergens. *Int Arch Allergy Immunol*. 2009;150(1):102-8.
  41. Serrano P, Algorta J, Martínez A, González-Quevedo T, Velázquez E, Díaz M. Prospective safety study of immunotherapy administered in a cluster schedule. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2004;14(4):312-9.
  42. Serrano P, Justicia JL, Sánchez C, Cimarra M, Fernández-Távora L, Orovitg A et al. Systemic tolerability of specific subcutaneous immunotherapy with index-of-reactivity-standardized allergen extracts administered using clustered regimens: a retrospective, observational,

- multicenter study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;102:247-252.
43. Casanovas M, Martín R, Jiménez C, Caballero R, Fernández-Caldas E. Safety of an ultra-rush immunotherapy build-up schedule with therapeutic vaccines containing depigmented and polymerized allergen extracts. *Int Arch Allergy Immunol*. 2006;139(2):153-8.
44. Noon L. Prophylactic inoculation against hayfever. *Lancet*. 1911;1:1572.
45. Lockey RF, Benedict LM, Turkeltaub PC, Bukantz SC. Fatalities from immunotherapy (IT) and skin testing (ST). *J Allergy Clin Immunol*. 1987 Apr;79(4):660-77.
46. Reid MJ, Lockey RF, Turkeltaub PC, Platts-Mills TA. Survey of fatalities from skin testing and immunotherapy 1985-1989. *J Allergy Clin Immunol*. 1993 Jul;92(1 Pt 1):6-15.
47. Bernstein DI, Wanner M, Borish L, Liss GM; Immunotherapy Committee, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing: 1990-2001. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Jun;113(6):1129-36.
48. Tankersley MS, Butler KK, Butler WK, Goetz DW. Local reactions during allergen immunotherapy do not require dose adjustment. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:840-3.
49. Coop CA, Tankersley MS. Patient perceptions regarding local reactions from allergen immunotherapy injections. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;101:96-100.
50. Tinkelman DG, Cole WQ 3rd, Tunno J. Immunotherapy: a one-year prospective study to evaluate risk factors of systemic reactions. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95:8-14.
51. Goldberg A, Yogev A, Confino-Cohen R. Three days rush venom immunotherapy in bee allergy: safe, inexpensive and instantaneously effective. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;156(1):90-8.
52. Calderón MA, Vidal C, Rodríguez Del Río P, Just J, Pfaar O, Tabar AI, et

- al. European Survey on Adverse Systemic Reactions in Allergen Immunotherapy (EASSI): a real-life clinical assessment. *Allergy*. 2017 Mar;72(3):462-472.
53. Jutel M, Agache I, Bonini S, Burks AW, Calderon M, Canonica W et al. International consensus on allergy immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:556-568.
54. Amin HS, Liss GM, Bernstein DI. Evaluation of near-fatal reactions to allergen immunotherapy injections. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:169-75.
55. Bousquet J, Hejjaoui A, Dhivert H, Clauzel AM, Michel FB. Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. Systemic reactions during the rush protocol in patients suffering from asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:797-802.
56. Rodríguez Del Río P, Vidal C, Just J, Tabar AI, Sanchez-Machin I, Eberle P, et al. The European Survey on Adverse Systemic Reactions in Allergen Immunotherapy (EASSI): A paediatric assessment. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017 Feb;28(1):60-70.
57. Epstein TG, Liss GM, Murphy-Berendts K, Bernstein DI. AAAAI/ACAAI surveillance study of subcutaneous immunotherapy, years 2008-2012: an update on fatal and nonfatal systemic allergic reactions. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:161-7.
58. Cox L, Aaronson D, Casale TB, Honsinger R, Weber R. Allergy immunotherapy safety: location matters! *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1:455-7.
59. Kelso JM. The rate of systemic reactions to immunotherapy injections is the same whether or not the dose is reduced after a local reaction. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92:225-7.
60. Nelson BL, Dupont LA, Reid MJ. Prospective survey of local and systemic reactions to immunotherapy with pollen extracts. *Ann Allergy* 1986;56:331-

4.

61. Lilja G, Sundin B, Graff-Lonnevig V, Hedlin G, Heilborn H, Norrlind K, et al. Immunotherapy with cat- and dog-dander extracts. IV. Effects of 2 years of treatment. *J Allergy Clin Immunol.* 1989 Jan;83(1):37-44.
62. Bertelsen A, Andersen JB, Christensen J, Ingemann L, Kristensen T, Ostergaard PA. Immunotherapy with dog and cat extracts in children. *Allergy.* 1989 Jul;44(5):330-5.
63. Haugaard L, Dahl R. Immunotherapy in patients allergic to cat and dog dander. I. Clinical results. *Allergy.* 1992 Jun;47(3):249-54.
64. Van Metre TE Jr, Marsh DG, Adkinson NF Jr, Kagey-Sobotka A, Khattignavong A, Norman PS Jr, et al. Immunotherapy for cat asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1988 Dec;82(6):1055-68.
65. Alvarez-Cuesta E, Cuesta-Herranz J, Puyana-Ruiz J, Cuesta-Herranz C, Blanco-Quirós A. Monoclonal antibody-standardized cat extract immunotherapy: risk-benefit effects from a double-blind placebo study. *J Allergy Clin Immunol.* 1994 Mar;93(3):556-66.
66. Varney VA, Edwards J, Tabbah K, Brewster H, Mavroleon G, Frew AJ. Clinical efficacy of specific immunotherapy to cat dander: a double-blind placebo-controlled trial. *Clin Exp Allergy.* 1997;27(8):860-7.
67. Ewbank PA, Murray J, Sanders K, Curran-Everett D, Dreskin S, Nelson HS. A double-blind, placebo-controlled immunotherapy dose-response study with standardized cat extract. *J Allergy Clin Immunol.* 2003 Jan;111(1):155-61.
68. Valovirta E, Koivikko A, Vanto T, Viander M, Ingeman L. Immunotherapy in allergy to dog: a double-blind clinical study. *Ann Allergy.* 1984 Jul;53(1):85-8.
69. Bucur J, Dreborg S, Einarsson R, Ljungstedt-Påhlman I, Nilsson JE, Persson G. Immunotherapy with dog and cat allergen preparations in dog-sensitive and cat-sensitive asthmatics. *Ann Allergy.* 1989 Apr;62(4):355-

- 61.
70. Fernández-Távora L, Rico P, Martín S. Clinical experience with specific immunotherapy to horse dander. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2002;12(1):29-33.
71. Nanda A, Wasan AN. Clinical assessment of allergen immunotherapy with differing doses of horse extract. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014 Jan;112(1):76.
72. Sastre J, Vallejo L, Fernandez-Nieto M, Hernandez E, Rico, P. Rush Allergen Subcutaneous Immunotherapy Administered with Infusion Pump. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011 Nov;107(5):459-60.
73. Valenta R, Kraft D. Recombinant allergens for diagnosis and therapy of allergic diseases. *Curr Opin Immunol*. 1995 Dec;7(6):751-6.
74. Jahn-Schmid B, Harwanegg C, Hiller R, Bohle B, Ebner C, Scheiner O, et al. Allergen microarray: comparison of microarray using recombinant allergens with conventional diagnostic methods to detect allergen-specific serum immunoglobulin E. *Clin Exp Allergy*. 2003 Oct;33(10):1443-9.
75. Ferrer M, Sanz ML, Sastre J, Bartra J, del Cuvillo A, Montoro J, et al. Molecular diagnosis in allergology: application of the microarray technique. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009;19 Suppl 1:19-24.
76. Kazemi-Shirazi L, Niederberger V, Linhart B, Lidholm J, Kraft D, Valenta R. Recombinant marker allergens: diagnostic gatekeepers for the treatment of allergy. *Int Arch Allergy Immunol*. 2002 Apr;127(4):259-68.
77. Valenta R, Lidholm J, Niederberger V, Hayek B, Kraft D, Grönlund H. The recombinant allergen-based concept of component-resolved diagnostics and immunotherapy (CRD and CRIT). *Clin Exp Allergy*. 1999 Jul;29(7):896-904.
78. Hiller R, Laffer S, Harwanegg C, Huber M, Schmidt WM, Twardosz A, et al. Microarrayed allergen molecules: diagnostic gatekeepers for allergy treatment. *FASEB J*. 2002 Mar;16(3):414-6.

79. Steckelbroeck S, Ballmer-Weber BK, Vieths S. Potential, pitfalls, and prospects of food allergy diagnostics with recombinant allergens or synthetic sequential epitopes. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Jun;121(6):1323-30.
80. Sastre-Ibañez M, Sastre J. Molecular allergy diagnosis for the clinical characterization of asthma. *Expert Rev Mol Diagn*. 2015 Jun;15(6):789-99.
81. Sastre J, Landivar ME, Ruiz-García M, Andregnette-Rosigno MV, Mahillo I. How molecular diagnosis can change allergen-specific immunotherapy prescription in a complex pollen area. *Allergy*. 2012 May;67(5):709-11.
82. Sastre J. Molecular Diagnosis in Allergy. *Clin Exp Allergy*. 2010; 40:1442-60.
83. Uriarte SA, Sastre J. Clinical relevance of molecular diagnosis in pet allergy. *Allergy*. 2016 Jul;71(7):1066-8.
84. Sastre J, Sastre-Ibañez M. Molecular diagnosis and immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2016 Dec;16(6):565-570.
85. Sastre J. Molecular diagnosis and immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2013 Dec;13(6):646-50.
86. Sastre J, Rodríguez F, Campo P, Laffond E, Marín A, Alonso MD. Adverse reactions to immunotherapy are associated with different patterns of sensitization to grass allergens. *Allergy*. 2015 May;70(5):598-600.
87. International Union of Immunological Societies Allergen Nomenclature: IUIS official list. <http://www.allergen.org>.
88. Mäntyjärvi R, Rautiainen J, Virtanen T. Lipocalins as allergens. *Biochim Biophys Acta*. 2000 Oct 18;1482(1-2):308-17.
89. Hilger C, Kohnen M, Grigioni F, Lehnert C, Hentges F. Allergic cross-reactions between cat and pig serum albumin. Study at the protein and DNA levels. *Allergy* 1997; 52:179–87.
90. Spitzauer S, Pandjaitan B, Soregi G et al. IgE cross-reactivities against

- albumins in patients allergic to animals. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96:951–9.
91. Cabanas R, Lopez-Serrano MC, Carreira J, Ventas P, Polo F, Caballero MT, et al. Importance of albumin in cross-reactivity among cat, dog and horse allergens. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2000; 10:71–7.
  92. Morgenstern JP, Griffith IJ, Brauer AW, Rogers BL, Bond JF, Chapman MD, et al. Amino acid sequence of Fel dI, the major allergen of the domestic cat: protein sequence analysis and cDNA cloning. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991 Nov 1;88(21):9690-4.
  93. Kaiser L, Grönlund H, Sandalova T, Ljunggren HG, van Hage-Hamsten M, Achour A, et al. The crystal structure of the major cat allergen Fel d 1, a member of the secretoglobin family. *J Biol Chem*. 2003 Sep 26;278(39):37730-5.
  94. Van Ree R, van Leeuwen WA, Bulder I, Bond J, Aalberse RC. Purified natural and recombinant Fel d 1 and cat albumin in in vitro diagnostics for cat allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:1223–30.
  95. Grönlund H, Saarne T, Gafvelin G, van Hage M. The major cat allergen, fel d 1, in diagnosis and therapy. *Int Arch Allergy Immunol* 2009; 151:265–74.
  96. Uriarte Obando, Sastre Domínguez. Clinical impact of molecular diagnosis in cat allergy. *Clinical and Translational Allergy* 2014 4(Suppl 2):P51.
  97. Dandeu JP, Rabillon J, Guillaume JL, Camoin L, Lux M, David B. Isolation and purification of cat albumin from cat serum by copper ion affinity chromatography: further analysis of its primary structure. *J Chromatogr*. 1991 Feb 22;539(2):475-84.
  98. Ichikawa K, Vailes LD, Pomés A, Chapman MD. Molecular cloning, expression and modelling of cat allergen, cystatin (Fel d 3), a cysteine protease inhibitor. *Clin Exp Allergy*. 2001 Aug;31(8):1279-86.
  99. Smith W, Butler AJ, Hazell LA, Chapman MD, Pomés A, Nickels DG, et al.



- Fel d 4, a cat lipocalin allergen. *Clin Exp Allergy* 2004; 34:1732–8.
100. Smith W, O'Neil SE, Hales BJ, Chai TL, Hazell LA, Tanyaratsrisakul S, et al. Two newly identified cat allergens: the von Ebner gland protein Fel d 7 and the latherin-like protein Fel d 8. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;156(2):159-70.
  101. Schou C, Svendsen UG, Løwenstein H. *Clin Exp Allergy*. Purification and characterization of the major dog allergen, Can f 1. 1991 May;21(3):321-8.
  102. Konieczny A, Morgenstern JP, Bizinkauskas CB, Lilley CH, Brauer AW, Bond JF, et al. The major dog allergens, Can f 1 and Can f 2, are salivary lipocalin proteins: cloning and immunological characterization of the recombinant forms. *Immunology*. 1997 Dec;92(4):577-86.
  103. Spitzauer S, Schweiger C, Sperr WR, Pandjaitan B, Valent P, Mühl S, et al. Molecular characterization of dog albumin as a cross-reactive allergen. *J Allergy Clin Immunol*. 1994 Mar;93(3):614-27.
  104. Mattsson L, Lundgren T, Olsson P, Sundberg M, Lidholm J. Molecular and immunological characterization of Can f 4: a dog dander allergen cross-reactive with a 23 kDa odorant-binding protein in cow dander. *Clin Exp Allergy*. 2010 Aug;40(8):1276-87.
  105. Mattsson L, Lundgren T, Everberg H, Larsson H, Lidholm J. Prostatic kallikrein: a new major dog allergen. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123:362–8.
  106. Nilsson OB, Binnmyr J, Zoltowska A, Saarne T, van Hage M, Grönlund H. Characterization of the dog lipocalin allergen Can f 6: the role in cross-reactivity with cat and horse. *Allergy*. 2012 Jun;67(6):751-7.
  107. Gregoire C, Rosinski-Chupin I, Rabillon J, Alzari PM, David B, Dandeu JP. cDNA cloning and sequencing reveal the major horse allergen Equ c1 to be a glycoprotein member of the lipocalin superfamily. *J Biol Chem* 1996;271(51):32951-9.

108. Uriarte Obando, Sastre Domínguez. Clinical impact of molecular diagnosis in horse allergy. *Clinical and Translational Allergy* 2014 4(Suppl 2):P53.
109. Goubran Botros H, Poncet P, Rabillon J, Fontaine T, Laval JM, David B. Biochemical characterization and surfactant properties of horse allergens. *Eur J Biochem.* 2001 May;268(10):3126-36.
110. McDonald RE, Fleming RI, Beeley JG, Bovell DL, Lu JR, Zhao X, et al. Latherin: a surfactant protein of horse sweat and saliva. *PLoS One* 2009;4(5):e5726.
111. Kleine-Tebbe J, Kleine-Tebbe A, Jeep S, Schou C, Lowenstein H, Kunkel G. Role of the major allergen (Fel d I) in patients sensitized to cat allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 1993; 100:256–62.
112. Nanda A, O'connor M, Anand M, Dreskin SC, Zhang L, Hines B, et al. Dose dependence and time course of the immunologic response to administration of standardized cat allergen extract. *J Allergy Clin Immunol.* 2004 Dec;114(6):1339-44.
113. Saarelainen S, Taivainen A, Rytönen-Nissinen M et al. Assessment of recombinant dog allergens Can f 1 and Can f 2 for the diagnosis of dog allergy. *Clin Exp Allergy* 2004; 34:1576–82.
114. Lent AM, Harbeck R, Strand M et al. Immunologic response to administration of standardized dog allergen extract at differing doses. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118:1249–56.
115. Saarelainen S, Rytönen-Nissinen M, Rouvinen J et al. Animal derived lipocalin allergens exhibit immunoglobulin E crossreactivity. *Clin Exp Allergy* 2008; 38:374–81.
116. Basagaña M, Bartolomé B, Pastor C, Torres F, Alonso R, Vivanco F, et al. Allergy to human seminal fluid: cross-reactivity with dog dander. *J Allergy Clin Immunol.* 2008 Jan;121(1):233-9.
117. Basagaña M, Bartolomé B, Pastor-Vargas C, Mattsson L, Lidholm J,

- Labrador-Horrillo M. Involvement of Can f 5 in a case of human seminal plasma allergy. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012;159(2):143-6.
118. Polovic N, Wadén K, Binnmyr J, Hamsten C, Grönneberg R, Palmberg C, et al. Dog saliva - an important source of dog allergens. *Allergy*. 2013;68(5):585-
  119. Ukleja-Sokołowska N, Gawrońska-Ukleja E, Żbikowska-Gotz M, Socha E, Lis K, Sokołowski Ł, et al. Analysis of feline and canine allergen components in patients sensitized to pets. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2016 Nov 30;12:61.
  120. Grönlund H, Adédoyin J, Reininger R, Varga EM, Zach M, Fredriksson M, et al. Higher immunoglobulin E antibody levels to recombinant Fel d 1 in cat-allergic children with asthma compared with rhinoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy*. 2008 Aug;38(8):1275-81.
  121. Nordlund B, Konradsen JR, Kull I, Borres MP, Onell A, Hedlin G et al. IgE antibodies to animal-derived lipocalin, kallikrein and secretoglobulin are markers of bronchial inflammation in severe childhood asthma. *Allergy* 2012;67:661–669.
  122. Wisniewski JA, Agrawal R, Minnicozzi S, Xin W, Patrie J, Heymann PW et al. Sensitization to food and inhalant allergens in relation to age and wheeze among children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2013;43:1160–1170.
  123. Konradsen JR , Nordlund B, Onell A, Borres MP, Grönlund H, Hedlin G. Severe childhood asthma and allergy to furry animals: refined assessment using molecular-based allergy diagnostics. *Pediatr Allergy Immunol* 2014;25:187–192.
  124. Bjerg A, Winberg A, Berthold M, Mattsson L, Borres MP, Ronmark E. A population based study of animal component sensitization, asthma, and rhinitis in schoolchildren. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26:557–563.
  125. Duffort O, Palomares O, Lombardero M, Villalba M, Barber D,

- Rodríguez R, et al. Variability of Ole e 9 allergen in olive pollen extracts: relevance of minor allergens in immunotherapy treatments. *Int Arch Allergy Immunol*. 2006;140(2):131-8.
126. Taylor WW, Ohman JL Jr, Lowell FC. Immunotherapy in cat-induced asthma. Double-blind trial with evaluation of bronchial responses to cat allergen and histamine. *J Allergy Clin Immunol*. 1978 May;61(5):283-7.
  127. Ohman JL Jr, Marsh DG, Goldman M. Antibody responses following immunotherapy with cat pelt extract. *J Allergy Clin Immunol*. 1982 Mar;69(3):320-6.
  128. Ohman JL Jr, Findlay SR, Leitermann KM. Immunotherapy in cat-induced asthma. Double-blind trial with evaluation of in vivo and in vitro responses. *J Allergy Clin Immunol*. 1984 Sep;74(3 Pt 1):230-9.
  129. Valovirta E, Viander M, Koivikko A, Vanto T, Ingeman L. Immunotherapy in allergy to dog. Immunologic and clinical findings of a double-blind study. *Ann Allergy*. 1986 Sep;57(3):173-9.
  130. Sundin B, Lilja G, Graff-Lonnevig V, Hedlin G, Heilborn H, Norrlind K, Pegelow KO, et al. Immunotherapy with partially purified and standardized animal dander extracts. I. Clinical results from a double-blind study on patients with animal dander asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1986 Mar;77(3):478-87.
  131. Hedlin G, Graff-Lonnevig V, Heilborn H, Lilja G, Norrlind K, Pegelow KO, et al. Immunotherapy with cat- and dog-dander extracts. II. In vivo and in vitro immunologic effects observed in a 1-year double-blind placebo study. *J Allergy Clin Immunol*. 1986 Mar;77(3):488-96.
  132. Hedlin G, Graff-Lonnevig V, Heilborn H, Lilja G, Norrlind K, Pegelow K, et al. Immunotherapy with cat- and dog-dander extracts. V. Effects of 3 years of treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 1991 May;87(5):955-64.
  133. Holgate ST, Polosa R. The mechanisms, diagnosis, and management of severe asthma in adults. *Lancet*. 2006 Aug 26;368(9537):780-93.

134. Miller MR, Crapo R, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, et al. General considerations for lung function testing. *Eur Respir J*. 2005;26(1):153-61.
135. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005;26(5):948-68.
136. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-38.
137. Bjerner L, Alving K, Diamant Z, Magnussen H, Pavord I, Piacentini G, et al. Current evidence and future research needs for FeNO measurement in respiratory diseases. *Respiratory Medicine* 2014;108:830-41
138. American Thoracic S, European Respiratory S. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(8):912-30.
139. Jouaville LF, Annesi-Maesano I, Nguyen LT, Bocage AS, Bedu M, Caillaud D. Interrelationships among asthma, atopy, rhinitis and exhaled nitric oxide in a population-based sample of children. *Clin Exp Allergy*. 2003 Nov;33(11):1506-11.
140. See KC, Christiani DC. Normal values and thresholds for the clinical interpretation of exhaled nitric oxide levels in the US general population: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2010. *Chest*. 2013;143(1):107-16.
141. Baraldi E, Carrá S, Dario C, Azzolin N, Ongaro R, Marcer G, et al. Effect of natural grass pollen exposure on exhaled nitric oxide in asthmatic children. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Jan;159(1):262-6.
142. Grzelewski T, Majak P, Jerzyńska J, Cichalewski L, Krakowiak J, Stelmach W, et al. The association between fractional exhaled nitric oxide (FeNO) and cat dander in asthmatic children. *Nitric Oxide*. 2011 Oct

- 30;25(3):288-93.
143. Jatakanon A, Kharitonov S, Lim S, Barnes PJ. Effect of differing doses of inhaled budesonide on markers of airway inflammation in patients with mild asthma. *Thorax*. 1999 Feb;54(2):108-14.
  144. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Filsell S, McLachlan C, Monti-Sheehan G, et al. Exhaled nitric oxide: a predictor of steroid response. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(4):453-9.
  145. Van der Valk RJ, Baraldi E, Stern G, Frey U, de Jongste JC. Daily exhaled nitric oxide measurements and asthma exacerbations in children. *Allergy*. 2012;67(2):265-71.
  146. Valero A, Alonso J, Antépara I, Baró E, Colás C, del Cuvillo A, et al. Health-related quality of life in allergic rhinitis: comparing the short form ESPRINT-15 and MiniRQLQ questionnaires. *Allergy*. 2007 Dec;62(12):1372-8.
  147. ESPRINT Study Group and Investigators., Valero A, Alonso J, Antepara I, Baró E, Colas C, et al. Development and validation of a new Spanish instrument to measure health-related quality of life in patients with allergic rhinitis: the ESPRINT questionnaire. *Value Health*. 2007 Nov-Dec;10(6):466-77.
  148. Valero A, Baró E, Sastre J, Navarro-Pulido AM, Izquierdo I, Martí-Guadaño E, et al. Reference values for facilitating the interpretation of the ESPRINT-15 questionnaire (Spanish version). *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009;19(5):396-403.
  149. Juniper EF, Guyatt GH, Epstein RS, Ferrie PJ, Jaeschke R, Hiller TK. Evaluation of impairment of health related quality of life in asthma: development of a questionnaire for use in clinical trials. *Thorax* 1992;47:76-83.
  150. Juniper EF, Guyatt GH, Ferrie PJ, Griffith LE. Measuring quality of life in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:832-8.

151. Sanjuas C, Alonso J, Sanchis J, Casan P, Broquetas JM, Ferrie PJ, et al. The quality-of-life questionnaire with asthma patients: the Spanish version of the Asthma Quality of Life Questionnaire. *Arch Bronconeumol* 1995; 31:219-226.
152. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, et al. Development of the Asthma Control Test: A survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(1):59–65.
153. Schatz M, Sorkness CA, Li JT, Marcus P, Murray JJ, Nathan RA, et al. Asthma Control Test. Reliability, validity and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:549–556.
154. Vega JM, Badia X, Badiola C, López-Viña A, Olaguíbel JM, Picado C, et al. Validation of the Spanish version of the Asthma Control Test (ACT). *J Asthma*. 2007 Dec;44(10):867-72.
155. Del Cuvillo A, Santos V, Montoro J, Bartra J, Davila I, Ferrer M, et al. Allergic rhinitis severity can be assessed using a visual analogue scale in mild, moderate and severe. *Rhinology*. 2017 Mar 1;55(1):34-38.
156. Cardena R, Giménez M.J. *Espirometria y prueba broncodilatadora. Pruebas de función pulmonar e inflamación bronquial en el asma*. Madrid: SEAIC; 2012. p. 23-33.
157. Cooper BG. An update on contraindications for lung function testing. *Thorax*. 2011 Aug;66(8):714-23.
158. Valero A, Quirce S, Dávila I, Delgado J, Domínguez-Ortega J. Allergic respiratory disease: different allergens, different symptoms. *Allergy*. 2017 Feb 16. doi: 10.1111/all.13141.
159. Sunyer J, Jarvis D, Pekkanen J, Chinn S, Janson C, Leynaert B, et al. Geographic variations in the effect of atopy on asthma in the European Community Respiratory Health Study. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1033–9.

160. Bousquet P-J, Leynaert B, Neukirch F, Sunyer J, Janson CM, Anto J, et al. Geographical distribution of atopic rhinitis in the European Community Respiratory Health Survey I. *Allergy* 2008;63:1301–9.
161. Wahn U, Lau S, Bergmann R, et al. Indoor allergen exposure is a risk factor for sensitisation during the first three years of life. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:763–9.
162. Lau S, Illi S, Sommerfeld C, et al. Early exposure to house dust mite and cat allergens and development of childhood asthma: a cohort study. *Lancet* 2000;356:1392–7.
163. Burge HA, Rogers CA. Outdoor allergens. *Environ Health Perspect.* 2000 Aug;108 Suppl 4:653-9.
164. Bousquet P-J, Chinn S, Janson C, Kogevinas M, Burney P, Jarvis D. Geographical variation in the prevalence of positive skin tests to environmental aeroallergens in the European Community Respiratory Health Survey I. *Allergy* 2007;62:301–9.
165. *Alergológica* 2005. Factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España en 2005. Fundación SEAIC. Schering Plough. 2005.
166. Boyle RJ, Elremeli M, Hockenhull J, Cherry MG, Bulsara MK, Daniels M, et al. Venom immunotherapy for preventing allergic reactions to insect stings. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10:CD008838.
167. Lockey RF, Turkeltaub PC, Olive ES, Hubbard JM, Baird-Warren IA, Bukantz SC. The Hymenoptera Venom Study. III. Safety of venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86:775–780.
168. Rodríguez R, Villalba M, Batanero E, Palomares O, Quiralte J, Salamanca G, et al. Olive pollen recombinant allergens: value in diagnosis and immunotherapy. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2007;17 Suppl 1:4-10.
169. Sordillo JE, Webb T, Kwan D, Kamel J, Hoffman E, Milton DK et al.



Allergen exposure modifies the relation of sensitization to fraction of exhaled nitric oxide levels in children at risk for allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:1165–1172.

170. Roll A, Hofbauer G, Ballmer-Weber B.K., Schmid-Grendelmeier P. Safety of specific immunotherapy using a four-hour ultra-rush induction scheme in bee and wasp allergy. *J Investig Allergol Clin Immune* 2006; 16(2): 79-85.

***ANEXOS***

## **ANEXO 1A: Hoja informativa para el paciente**

### **HOJA DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

Título del estudio: INMUNOTERAPIA SUBCUTÁNEA MEDIANTE EL USO DE UNA BOMBA DE INFUSIÓN EN PACIENTES ALÉRGICOS: SEGURIDAD, Y EFICACIA EN PACIENTES ALÉRGICOS A ANIMALES.

#### **INFORMACIÓN**

Se le ha prescrito un tratamiento inmunomodulador para su enfermedad alérgica, capaz de modificar el curso de su enfermedad. En este estudio, administraremos la inmunoterapia subcutánea a diferentes alérgenos (pólenes, animales, veneno de himenópteros) mediante una bomba de infusión subcutánea. En el grupo de pacientes alérgicos a animales valoraremos la eficacia clínica, mediante la realización de pruebas de función pulmonar y diferentes cuestionarios.

El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente. Nos dirigimos a usted para invitarlo a participar, nuestra intención es que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda valorar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

#### **OBJETIVO**

Valorar si la inmunoterapia específica subcutánea con alérgenos mediante el uso de una bomba de infusión brinda un buen perfil de seguridad, a la vez valorar pronta eficacia clínica en pacientes alérgicos a animales.

Es importante que entienda que en usted está indicada la administración de la inmunoterapia independientemente de que participe o no en el estudio. No se le va a someter a un nuevo tratamiento con un fármaco en investigación cuyos efectos no sean conocidos, sino que se va a evaluar un nuevo dispositivo para su administración, además de la pronta mejoría en pacientes alérgicos a animales.

#### **METODOLOGÍA**

Si tras haber recibido la información verbalmente y por escrito usted decide participar, tendrá que firmar un documento de Consentimiento Informado. Tras ello, se le aplicará la inmunoterapia específica subcutánea mediante bomba de infusión, según el protocolo establecido (4 sesiones con bomba de infusión)

durante la fase de inicio y algunas dosis de la fase de mantenimiento.

En el grupo de pacientes alérgicos a animales, se realizará pruebas de función pulmonar (espirometría y óxido nítrico exhalado), determinación sanguínea de inmunoglobulinas específicas (proteínas contra determinados alérgenos), y se le pedirá que complete varios cuestionarios sobre su enfermedad (intensidad y frecuencia de síntomas, uso de medicación, calidad de vida).

Todas estas pruebas a realizásele, son las que se realizan habitualmente en el diagnóstico y seguimiento de pacientes como usted; con motivo del estudio se le realizarán con más frecuencia que en la práctica habitual.

En nuestro estudio se monitorizará a todos los pacientes durante los primeros 3-4 meses aproximadamente para valorar la seguridad del tratamiento, mientras que los pacientes alérgicos a animales serán seguidos durante 1 año, con visitas de revisión a los 6 y 12 meses del tratamiento. Tras la finalización del estudio, usted pasará a ser tratado de acuerdo a criterio del médico que le atiende. La práctica clínica habitual actualmente consiste en seguir administrando inmunoterapia hasta completar un tratamiento de 3 años, lo cual decidirá su médico en función de su evolución.

#### **BENEFICIOS ESPERADOS PARA USTED:**

Es posible que de su participación en este estudio no obtenga un beneficio directo. Sin embargo, este estudio puede contribuir a un manejo más adecuado de la inmunoterapia en pacientes como usted en el futuro.

#### **INCOMODIDADES Y RIESGOS**

En cuanto a los riesgos, es importante que usted entienda que la inmunoterapia o vacuna se le administraría de todas maneras aunque no participara en el estudio. Con el uso de este nuevo dispositivo y la administración en infusión subcutánea no se esperan riesgos adicionales a los que tiene el uso de vacunas por vía subcutánea convencional.

La administración de inmunoterapia/ vacunas puede provocar la aparición de reacciones alérgicas de tipo rinitis, asma o aparición de habones. Las reacciones alérgicas pueden ser locales (cutáneas, oculares o respiratorias) o generalizadas, y pueden ser desde leves (más frecuentes) a graves (menos frecuentes), y requerir tratamiento. Raramente se produce una reacción alérgica grave, y de tener lugar suele acontecer en los 30 minutos posteriores a la administración de la dosis de la vacuna indicada.

Tras la primera dosis de vacuna deberá permanecer en observación en nuestro servicio 30 minutos después de terminar la administración de la vacuna, y en las siguientes dosis 30 minutos como es habitual. Posteriormente le llamaremos (a las 24/48 horas) para comprobar que no ha tenido reacciones adversas derivadas de la vacuna. Esta es la única diferencia, aunque en la práctica diaria

también se hace en muchas ocasiones.

La colocación del dispositivo subcutáneo (bomba de infusión), puede ocasionar pequeños sangrados, hematomas o infección de la zona. Además, en las visitas de los pacientes alérgicos a animales, se le extraerá sangre para realizar determinaciones de su alergia en sangre (0, 6 y 12 meses de tratamiento). La extracción de sangre se realiza por punción de una vena, habitualmente del brazo. Esto puede causar algunos efectos adversos como dolor leve, pequeños hematomas, inflamación de la vena (flebitis) o más raramente infección. La mayoría de estos efectos son leves, transitorios, y se resuelven espontáneamente o con un mínimo tratamiento.

### **COSTE**

Su participación en el estudio no le supondrá gasto alguno. La medicación para el estudio será prescrita como una receta habitual de inmunoterapia específica, que deberá ser visada por el inpector de su centro de salud, y posteriormente adquirida por usted en su farmacia, como todas las vacunas prescritas en clínica habitual de la seguridad social española. Tampoco recibirá compensación económica por participar en el estudio. Ninguno de los investigadores ni el centro reciben gratificación económica alguna por su participación en el estudio.

### **CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS**

Todos los datos que usted nos facilite, quedarán archivados en nuestro Servicio, en soporte papel y en formato informático. El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. Usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse al médico del estudio. En caso de que decida retirar su participación, la información generada hasta ese momento podrá ser utilizada para los fines y objetivos del estudio, no generándose información adicional. Tampoco se revelará su identidad si se publican los resultados del estudio.

### **INVESTIGADOR RESPONSABLE Y MODO DE CONTACTAR**

Asegúrese de recibir una copia de esta hoja de información, de leerla y de entenderla. En caso de dudas acerca del estudio o de sus derechos y responsabilidades, diríjase a la Dra Silvia Uriarte con Teléfono: 91 5498225 o a cualquiera de los investigadores colaboradores en el estudio, quien le podrá informar acerca de todos los pormenores referentes al mismo. No es preciso que conteste inmediatamente, piénselo y consulte con su familia o médico de familia si así lo desea.

Gracias por su colaboración.

Firma del Paciente

Firma del investigador

Fecha:.....

## ANEXO 1B: Consentimiento Informado para el paciente

### CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL PACIENTE

Título del estudio: INMUNOTERAPIA SUBCUTÁNEA MEDIANTE EL USO DE UNA BOMBA DE INFUSIÓN EN PACIENTES ALÉRGICOS: SEGURIDAD, Y EFICACIA EN PACIENTES ALÉRGICOS A ANIMALES.

Código de protocolo: ALG-15/01

Investigador Principal: Dra Silvia Uriarte. Servicio de Alergología. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. IIS-FJD.

Yo.....

(nombre y apellidos)

He hablado con.....

He comprendido la información que se me ha comunicado

He podido hacer preguntas sobre el estudio

He recibido suficiente información sobre el estudio

Comprendo que mi participación es voluntaria

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1. Cuando quiera
2. Sin tener que dar explicaciones
3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Firma del paciente

Firma de Investigador

Fecha

Fecha

## **ANEXO 1C: Consentimiento Informado para el tutor o familiar del paciente**

### **CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL FAMILIAR/ REPRESENTANTE LEGAL**

Título del estudio: INMUNOTERAPIA SUBCUTÁNEA MEDIANTE EL USO DE UNA BOMBA DE INFUSIÓN EN PACIENTES ALÉRGICOS: SEGURIDAD, Y EFICACIA EN PACIENTES ALÉRGICOS A ANIMALES.

Código de protocolo: ALG-15/01

Investigador Principal: Dra Silvia Uriarte. Servicio de Alergología. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. IIS-FJD.

Yo, (Nombre y apellidos).....en calidad de..... (relación con el participante) de..... (nombre y apellidos del participante). He hablado con..... (nombre y apellidos del investigador)

He comprendido la información que se me ha comunicado

He podido hacer preguntas sobre el estudio

He recibido suficiente información sobre el estudio

Comprendo que la participación es voluntaria

Comprendo que puede retirarse del estudio:

1. Cuando quiera
2. Sin tener que dar explicaciones
3. Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos

En mi presencia se ha dado a .....(nombre del participante) toda la información pertinente adaptada a su nivel de entendimiento y está de acuerdo en participar. Presto mi conformidad para



que.....(nombre del participante) participe  
en este estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de los datos  
en las condiciones detalladas en la hoja de información.

Firma del representante

Firma de Investigador

Fecha

Fecha

## ANEXO 2 : Cuantificación de Ig E Específica

Método de medición	Valores	Determinación
InmunoCAP®	<0.35	Indetectable (negativo)
	0.35- 0.69	Débil positivo
	0.7- 3.49	Positivo moderado
	3.49- 17.5	Positivo alto
	17.5- 49.5	Positivo elevado
	49.5- 100	Positivo muy elevado
	>100	Positivo muy elevado
Microarray ISAC®	<0.3	Indetectable (negativo)
	0.3- 0.9	Bajo (positivo)
	1- 14.9	Moderado/ alto (positivo)
	≥15	Muy alto (positivo)

### ANEXO 3: Cuestionario ESPRINT-15

SEGUIDAMENTE ENCONTRARÁ ALGUNAS PREGUNTAS SOBRE LAS MOLESTIAS OCASIONADAS POR LA RINITIS RINOCONJUNTIVITIS. POR FAVOR, RODEE CON UN CÍRCULO EL NÚMERO CORRESPONDIENTE A LA RESPUESTA QUE USTE ELIJA. Es importante que conteste a todas las preguntas.

Durante las últimas 2 semanas, ¿cuánto le ha molestado cada uno de los siguientes síntomas?

Síntomas	No me ha molestado nada	No me ha molestado casi nada	Me ha molestado poco	Me ha molestado moderadamente	Me ha molestado bastante	Me ha molestado mucho	Me ha molestado muchísimo
1. La sensación de tener la nariz tapada o la sensación de obstrucción	0	1	2	3	4	5	6
2. La mucosidad nasal líquida o como agua	0	1	2	3	4	5	6
3. El picor en la nariz o estornudos repetidos	0	1	2	3	4	5	6
4. El picor de ojos o tener que rascarse los ojos	0	1	2	3	4	5	6
5. La dificultad para respirar, la sensación de asfixia o ahogo	0	1	2	3	4	5	6

Durante las últimas 2 semanas, ¿cuánto le ha molestado cada una de las siguientes situaciones?

Actividades de la vida diaria	No me ha molestado nada	No me ha molestado casi nada	Me ha molestado poco	Me ha molestado moderadamente	Me ha molestado bastante	Me ha molestado mucho	Me ha molestado muchísimo
6. La incomodidad o dificultad para trabajar, a causa de la rinitis	0	1	2	3	4	5	6
7. Los síntomas de la rinitis cenando o tomando algo fuera de casa	0	1	2	3	4	5	6
8. Interrumpir constantemente lo que estaba haciendo, a causa de la rinitis	0	1	2	3	4	5	6

Sueño	No me ha molestado nada	No me ha molestado casi nada	Me ha molestado poco	Me ha molestado moderadamente	Me ha molestado bastante	Me ha molestado mucho	Me ha molestado muchísimo
9. Los problemas para dormir o las dificultades para conciliar el sueño, a causa de la rinitis	0	1	2	3	4	5	6
10. Levantarse con sequedad en la boca o despertarse por esto, a causa de la rinitis	0	1	2	3	4	5	6
11. Dormir mal, a causa de la rinitis	0	1	2	3	4	5	6

Afectación psicológica	No me ha molestado nada	No me ha molestado casi nada	Me ha molestado poco	Me ha molestado moderadamente	Me ha molestado bastante	Me ha molestado mucho	Me ha molestado muchísimo
12. Tener que estar pendiente de la rinitis	0	1	2	3	4	5	6
13. Estar más irritable o de mal humor, a causa de la rinitis	0	1	2	3	4	5	6
14. Pasar lo mal o sentirse mal, a causa de la rinitis	0	1	2	3	4	5	6

15. En general, teniendo en cuenta su rinitis y ningún otro trastorno, ¿cómo diría que es su salud?

<input type="radio"/> Excelente	<input type="radio"/> Muy Buena	<input type="radio"/> Buena	<input type="radio"/> Regular	<input type="radio"/> Mala
---------------------------------	---------------------------------	-----------------------------	-------------------------------	----------------------------

## ANEXO 4: Cuestionario AQLQ

SEÑALE CON UN CÍRCULO LA RESPUESTA QUE MEJOR DESCRIBA, CÓMO SE HA ENCONTRADO DURANTE LAS 2 ÚLTIMAS SEMANAS, DEBIDO AL ASMA.

<b>HASTA QUÉ PUNTO EL ASMA LE HA LIMITADO PARA HACER ESTAS ACTIVIDADES DURANTE LAS 2 ÚLTIMAS SEMANAS?</b>							
	Totalmente limitado	Extremadamente limitado	Muy limitado	Moderadamente limitado	Algo limitado	Poco limitado	Nada limitada
1. ESFUERZOS INTENSOS (darse prisa, ejercicio, subir escaleras corriendo, deporte)	1	2	3	4	5	6	7
2. ESFUERZOS MODERADOS (caminar, tareas del hogar, trabajar en el jardín, hacer la compra, subir escaleras sin correr)	1	2	3	4	5	6	7
3. ACTIVIDADES SOCIALES (hablar, jugar con niños/animales, visitar amigos)	1	2	3	4	5	6	7
4. ACTIVIDADES RELACIONADAS CON SU TRABAJO (tareas que tiene que hacer en su trabajo o las que hace diario)	1	2	3	4	5	6	7
5. DORMIR	1	2	3	4	5	6	7

<b>CUÁNTO MALESTAR O AGOBIO HA SENTIDO DURANTE LAS 2 ÚLTIMAS SEMANAS?</b>							
	Muchísimo malestar o agobio	Mucho malestar o agobio	Bastante malestar o agobio	Moderado malestar o agobio	Algo de malestar o agobio	Muy poco malestar o agobio	Nada de malestar o agobio
6. Cuánto malestar o agobio ha sentido debido a la OPRESIÓN EN EL PECHO durante las 2 últimas semanas?	1	2	3	4	5	6	7

<b>EN GENERAL, CON QUÉ FRECUENCIA DURANTE LAS 2 ÚLTIMAS SEMANAS:</b>							
	Siempre	Casi siempre	Gran parte del tiempo	Parte del tiempo	Poco tiempo	Casi nunca	Nunca
7. Se ha sentido PREOCUPADO POR TENER ASMA?	1	2	3	4	5	6	7
8. NOTÓ QUE LE FALTABA EL AIRE debido al asma?	1	2	3	4	5	6	7
9. Tuvo síntomas de asma POR HABER ESTADO EXPUESTO AL HUMO DE TABACO?	1	2	3	4	5	6	7
10. Sintió SILBIDOS O PITOS en el pecho?	1	2	3	4	5	6	7
11. Sintió que TENÍA QUE EVITAR UNA SITUACIÓN O UN LUGAR DEBIDO AL HUMO DE TABACO?	1	2	3	4	5	6	7

<b>CUÁNTO MALESTAR O AGOBIO HA SENTIDO DURANTE LAS 2 ÚLTIMAS SEMANAS?</b>							
	Muchísimo malestar o agobio	Mucho malestar o agobio	Bastante malestar o agobio	Moderado malestar o agobio	Algo de malestar o agobio	Muy poco malestar o agobio	Nada de malestar o agobio
12. Cuánto malestar o agobio ha sentido durante las 2 últimas semanas debido a la TOS?	1	2	3	4	5	6	7

<b>EN GENERAL, CON QUÉ FRECUENCIA DURANTE LAS 2 ÚLTIMAS SEMANAS:</b>							
	Siempre	Casi siempre	Gran parte del tiempo	Parte del tiempo	Poco tiempo	Casi nunca	Nunca
13. Se sintió FRUSTRADO O IRRITADO debido al asma?	1	2	3	4	5	6	7
14. Notó AHOGO?	1	2	3	4	5	6	7

EN GENERAL, CON QUÉ FRECUENCIA DURANTE LAS 2 ÚLTIMAS SEMANAS:							
	Siempre	Casi siempre	Gran parte del tiempo	Parte del tiempo	Poco tiempo	Casi nunca	Nunca
15. Se sintió PREOCUPADO POR TENER QUE TOMAR MEDICACIÓN debido al asma?	1	2	3	4	5	6	7
16. Sintió la necesidad de CARRASPEAR O ACLARARSE LA GARGANTA?	1	2	3	4	5	6	7
17. Tuvo síntomas de asma POR ESTAR EN LUGARES DONDE HABÍA POLVO?	1	2	3	4	5	6	7
18. Notó DIFICULTAD PARA SACAR EL AIRE debido al asma?	1	2	3	4	5	6	7
19. Sintió que TENÍA QUE EVITAR UAN SITUACIÓN OUN LUGAR DEBIDO AL POLVO?	1	2	3	4	5	6	7
20. SE DESPERTÓ POR LA MAÑANA CON SÍNTOMAS DE ASMA?	1	2	3	4	5	6	7
21. TUVO MIEDO DE NO TENER A MANO SU MEDICACIÓN PARA EL ASMA	1	2	3	4	5	6	7
22. Sintió molestias por TENER LA RESPIRACIÓN PESADA Y PROFUNDA?	1	2	3	4	5	6	7
23. Tuvo síntomas de asma DEBIDO AL TIEMPO O A LA CONTAMINACIÓN ATMOSFÉRICA?	1	2	3	4	5	6	7
24. SE HA DESPERTADO POR LA NOCHE debido al asma?	1	2	3	4	5	6	7
25. HA TENIDO QUE DEJAR DE SALIR DE CASA O HA SALIDO MENOS DEBIDO AL TIEMPO O A LA CONTAMINACIÓN ATMOSFÉRICA?	1	2	3	4	5	6	7
26. Tuvo síntomas de asma DEBIDO A OLORES FUERTES O PERFUMES?	1	2	3	4	5	6	7
27. Tuvo MIEDO DE QUEDARSE SIN RESPIRACIÓN?	1	2	3	4	5	6	7
28. Sintió que TENÍA QUE EVITAR UNA SITUACIÓN O UN LUGAR DEBIDO A OLORES FUERTES O PERFUMES?	1	2	3	4	5	6	7
29. TUVO PROBLEMAS PARA DORMIR BIEN POR LA NOCHE debido al asma?	1	2	3	4	5	6	7
30. Notó que TENÍA QUE HACER UN GRAN ESFUERZO PARA PODER RESPIRAR?	1	2	3	4	5	6	7
EN QUÉ MEDIDA HA ESTADO LIMITADO DURANTE LAS 2 ÚLTIMAS SEMANAS:							
	La mayoría de actividades o cosas	Muchas	Algunas	Pocas	Muy pocas	Casi ninguna	Ninguna
30. Piense en TODAS LAS ACTIVIDADES O COSAS que le hubiera gustado hacer durante las 2 últimas semanas ¿Cuántas de estas actividades o cosas no ha podido hacer debido al asma?	1	2	3	4	5	6	7
	Totalmente limitado	Extremadamente limitado	Muy limitado	Moderadamente limitado	Algo limitado	Poco limitado	Nada limitado
32. En general, ¿en qué medida el asma le ha limitado en TODAS LAS ACTIVIDADES O COSAS que ha hecho durante las 2 últimas semanas?	1	2	3	4	5	6	7

## ANEXO 5: Cuestionario ACT

Marque una "X" para cada pregunta sobre el número que crea Ud define mejor su estado.

1. En las últimas semanas, Cuánto tiempo le ha impedido el asma completar sus actividades habituales en el trabajo, la escuela o el hogar?	PUNTUACIÓN
<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <span>① Siempre</span> <span>② Casi siempre</span> <span>③ A veces</span> <div style="text-align: center;"> <span>④</span> Pocas veces         </div> <span>⑤ Nunca</span> </div>	
2. Durante las últimas 4 semanas, Con qué frecuencia ha notado que le faltaba el aire?	PUNTUACIÓN
<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <span>① Más de 1 vez al día</span> <span>② 1 vez al día</span> <span>③ De 3 a 6 veces por semana</span> <div style="text-align: center;"> <span>④</span> 1 o 2 veces por semana         </div> <span>⑤ Nunca</span> </div>	
3. Durante las últimas 4 semanas, Con qué frecuencia le han despertado por la noche o más temprano de lo habitual por la mañana sus síntomas de asma (sibilancias/pitidos, tos, falta de aire, opresión en el pecho o dolor)?	PUNTUACIÓN
<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <span>① 4 noches o más por semana</span> <span>② De 2 a 3 noches por semana</span> <span>③ 1 vez por semana</span> <div style="text-align: center;"> <span>④</span> 1 o 2 veces por semana         </div> <span>⑤ Nunca</span> </div>	
4. Durante las últimas 4 semanas, Con qué frecuencia ha utilizado su inhalador de rescate (Por Ej.: Salbutamol, Ventolín, Terbasmin)?	PUNTUACIÓN
<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <span>① 3 veces o más al día</span> <span>② 1 o 2 veces al día</span> <span>③ 2 o 3 veces por semana</span> <div style="text-align: center;"> <span>④</span> 1 vez por semana o menos         </div> <span>⑤ Nunca</span> </div>	
5. En qué medida diría que su asma ha estado controlada durante las últimas 4 semanas?	PUNTUACIÓN
<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <span>① Nada controlada</span> <span>② Mal controlada</span> <span>③ Algo controlada</span> <div style="text-align: center;"> <span>④</span> Bien controlada         </div> <div style="text-align: center;"> <span>⑤</span> Totalmente controlada         </div> </div>	
TOTAL	

## ANEXO 6: Escala Visual Analógica

Marque en la línea según sea la intensidad de su sintomatología.

0: ningún síntomas

10: síntomas muy intensos



## ANEXO 7: Cartilla diaria de síntomas

Anote en el recuadro correspondiente los síntomas que haya tenido en función de su severidad, en los últimos 7 días previos a la visita, en donde:

0.- Sin síntomas.

1.- Leves: presentes pero sin causar molestias.

2.- Moderados: molestos pero no interfieren con la actividad diaria y/o sueño.

3.- Intensos (muy fuertes): provocan molestias intensas e interfieren con la actividad diaria y/o sueño.

CARTILLA DIARIA DE SÍNTOMAS	DÍA PREVIO A LA VISITA						
	7	6	5	4	3	2	1
<b>NASALES</b>							
PRURITO (PICOR)							
CONGESTIÓN							
RINORREA (MUCOSIDAD)							
ESTORNUDOS							
<b>OCULARES</b>							
LAGRIMEO							
SENSACIÓN DE ARENILLA							
<b>BRONQUIALES</b>							
TOS							
SIBILANCIAS (PITOS)							
DISNEA (AHOGO)							
ASMA POR EJERCICIO							



## ANEXO 8: Uso de medicación

Anote en el recuadro correspondiente los medicamentos que haya precisado en los últimos 7 días previos a la visita, en caso de precisarlos, anote la dosis usada en cada medicamento (2 tabletas, 1 comprimido, 2 inhalaciones, etc). Se nombran los nombres comerciales de los medicamentos usados con mayor frecuencia en España.

CARTILLA DIARIA DE MEDICACIÓN	DÍA PREVIO A LA VISITA						
	7	6	5	4	3	2	1
<b>ANTIISTAMÍNICOS</b> (Ebastina (Ebastel), Cetirizina (Zyrtec) Desloratadina (Aerius), Loratadina, Bilastina (Bilaxten, Ibis)							
<b>COLIRIO</b> (Afluon, Opatanol, Zaditen, Azelastina)							
<b>CORTICOIDE TÓPICO NASAL</b> (Rhinocort, Nasonex Flixonase, Avamys, Budesonida)							
<b>β2 AGONISTA DE ACCIÓN RÁPIDA</b> (Salbutamol, Ventolín, Terbasmin)							
<b>CORTICOIDE INHALADO</b> (Plusvent, Seretide, Rilast, Symbicort, Pulmicort, Foster, Budesonida)							
<b>CORTICOIDE ORAL</b> (Prednisona, Dacortin, Urbason)							
<b>PUNTUACIÓN TOTAL</b>							